

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Scuola di Scienze
Dipartimento di Fisica e Astronomia
Corso di Laurea in Fisica

**IDENTIFICAZIONE DEI FRAMMENTI
NUCLEARI NELL'ESPERIMENTO FOOT
PER LO STUDIO DEI TRATTAMENTI
IN ADROTERAPIA**

Relatore:
Chiar.mo Prof. Mauro Villa

Presentata da:
Giacomo Ubaldi

Correlatore:
Dott. Roberto Spighi

Anno Accademico 2018/2019

Sommario

L'adroterapia è una terapia medica oncologica che consiste nell'irraggiamento della massa tumorale tramite un fascio di particelle cariche, come protoni o ioni pesanti. Caratteristica fondamentale nell'uso di tali particelle è il loro quasi completo rilascio di dose nella zona di arresto del fascio (*Picco di Bragg*), dove è situato il tumore, con il vantaggio di limitare i danni collaterali ai tessuti sani circostanti. Nonostante l'adroterapia sia studiata e utilizzata da oltre 60 anni, non tutti gli aspetti sono conosciuti esattamente; in particolare esistono pochi dati in letteratura sulla probabilità di frammentazione nucleare tra le particelle del fascio e i nuclei del corpo umano alle energie caratteristiche dell'adroterapia, che impediscono la definizione di un protocollo standard di trattamento. Per sopperire a questa mancanza, l'INFN ha approvato l'esperimento FOOT, con l'obiettivo di misurare la sezione d'urto di tutti i frammenti nucleari che si creano nell'interazione tra il fascio e il paziente. A tale scopo, è necessaria innanzitutto l'identificazione univoca di ciascun frammento, ricostruendo il numero atomico Z e il numero di massa A . L'analisi per la ricostruzione è stata effettuata con una simulazione Monte Carlo dell'interazione tra un fascio di ossigeno ^{16}O di energia 200 MeV/u e di un bersaglio di polietilene C_2H_4 che ben simula i principali nuclei presenti nel corpo umano. Al fine di valutare le prestazioni dell'apparato, si è tenuto conto della risoluzione finita dei diversi rivelatori e l'analisi si è focalizzata sugli 8 frammenti più copiosamente prodotti nell'interazione nucleare tra il fascio e il bersaglio: ^1H , ^4He , ^7Li , ^9Be , ^{11}B , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O . La stima della carica z è stata ottenuta con un metodo la cui risoluzione va dal 5.8% di ^1H al 1.9% di ^{16}O , mentre il valore del numero di massa A è stato ottenuto con diversi metodi diretti e con l'utilizzo di un fit cinematico, dove la miglior risoluzione percentuale risulta del 3% per i frammenti pesanti e di circa il 5% per quelli leggeri. Dai risultati emerge l'efficacia dell'esperimento FOOT nella ricostruzione univoca dei frammenti nucleari.

Indice

Introduzione	i
1 Terapie e Radiazioni	1
1.1 Danni biologici	1
1.1.1 Danni al DNA	1
1.1.2 Danni stocastici e deterministici	3
1.2 Grandezze dosimetriche	4
1.2.1 Dose	5
1.2.2 Linear Energy Transfer	6
1.2.3 RBE	8
1.2.4 OER	8
1.3 Interazione radiazione - materia	9
1.3.1 Interazione fotoni - materia	9
1.4 Interazioni particelle cariche – materia	12
1.4.1 Interazioni particelle cariche pesanti - materia	12
1.4.2 Interazione elettrone - materia	16
1.5 Interazione nucleare con la materia	17
1.6 Applicazioni mediche	18
1.6.1 Radioterapia	19
1.6.2 Adroterapia	21
2 Esperimento FOOT	27
2.1 Caratteristiche e tecniche utilizzate	29
2.2 Apparato per frammenti pesanti	31
2.2.1 Zona pre-target	32
2.2.2 Tracciatore	34
2.2.3 Parte finale	37
2.3 Apparato per frammenti leggeri	39

3	Identificazione dei frammenti	43
3.1	Risoluzione dei rivelatori	43
3.2	Misurazione della carica z del frammento	44
3.3	Misurazione del numero di massa A del frammento	46
3.3.1	Metodi A_1, A_2, A_3 ,	46
3.3.2	Metodo del χ^2	49
3.3.3	Precisione ottenuta dai diversi metodi	53
	Conclusioni	57
	Bibliografia	62

Introduzione

Tra le varie patologie che causano ogni anno il maggior numero di decessi nel nostro Paese, i tumori si posizionano al secondo posto dopo le malattie cardio-vascolari [1]. Le cause e le origini delle insorgenze tumorali, argomento di studio in diversi ambiti scientifici, sono molteplici e possono dipendere dallo stile di vita adottato e dall'influenza dell'ambiente circostante. I tumori o neoplasie consistono nella crescita incontrollata di alcune cellule del corpo a seguito di mutazioni genetiche, con la possibilità di proliferare in vari organi e tessuti causando danni, nel peggiore dei casi letali, all'organismo.

Anche se i casi diagnosticati di tumore tendono a crescere, i dati mostrano che le percentuali di guarigione sono aumentate negli ultimi anni al 63% per le donne e al 54% per gli uomini che sopravvivono a cinque anni dalla diagnosi [2]. Ciò è dovuto ad una maggiore prevenzione ma anche al miglioramento dell'efficacia delle terapie adottate.

In alcuni casi si interviene con l'asportazione della massa tumorale mediante chirurgia ma, laddove la proliferazione è in stadio avanzato oppure il tumore è situato in prossimità di organi vitali, altri tipi di trattamenti clinici vengono adottati, spesso in associazione tra loro, tra cui la chemioterapia, l'immunoterapia, la radioterapia e l'adroterapia. Anche se con metodi diversi, ogni trattamento ha lo scopo di inibire la capacità riproduttiva delle cellule.

In radioterapia e adroterapia la massa tumorale viene bombardata rispettivamente da radiazione elettromagnetica (raggi X) e da particelle cariche (protoni o ioni) dove, in entrambi i casi, si ha rilascio di energia che provoca danni alle cellule, in particolare a quelle cancerogene. Tuttavia, esistono casi in cui la radioterapia convenzionale non dà vantaggi significativi perché il tumore è radioresistente, ovvero ha un comportamento biologico che limita l'efficacia della terapia, oppure perché è situato in prossimità di organi critici in cui l'energia del fascio somministrata non può essere elevata per non rischiare l'insorgenza di ulteriori danni. L'adroterapia, per via della natura fisica delle particelle che vengono utilizzate, non risente di queste limitazioni

e può quindi sostituirsi alla radioterapia tradizionale.

Le particelle cariche, rispetto alla radiazione, presentano un andamento di rilascio dell'energia differente: se la radiazione cede energia soprattutto nei primi strati di tessuto e poi diminuendo progressivamente con la profondità, l'energia rilasciata dalle particelle si concentra soprattutto nella regione di spazio e alla profondità in cui esse si arrestano. Il vantaggio che deriva da questa caratteristica è quello di poter irraggiare tumori posti vicino ad organi vitali con un rischio naturalmente ridotto rispetto alla radioterapia.

Al giorno d'oggi, si contano più di duecentomila pazienti trattati con l'adroterapia tra i circa 100 centri funzionanti nel mondo [3]. In Italia ci sono tre centri operativi all'avanguardia: il CATANA presso i laboratori Nazionali del Sud specializzato nei tumori oculari, il CNAO situato a Pavia che ha la peculiarità di poter utilizzare sia fasci di protoni che di ioni carbonio (altri ioni sono in fase di studio) e l'ultimo in ordine cronologico il Centro di Protonterapia di Trento. I dati clinici sono rassicuranti: al CNAO, ad esempio, dopo cinque anni di attività, l'adroterapia si è rivelata efficace a contrastare la malattia con percentuali tra il 70% e il 90% a seconda delle tipologie di tumore trattate [4]. Dal 2017, inoltre, l'adroterapia è inserita all'interno dei Livelli Essenziali di Assistenza del Sistema Sanitario Nazionale [5], permettendo a più pazienti di sottostare a questo trattamento.

Al momento l'adroterapia non può redigere un protocollo standard di trattamento perché non sono noti con sufficiente precisione gli eventuali effetti collaterali prodotti dalle interazioni nucleari tra il fascio e i nuclei del corpo umano.

L'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) ha approvato nel 2017 l'esperimento FOOT, che si propone di sopperire a queste lacune sperimentali con lo scopo di migliorare i sistemi di pianificazione dei trattamenti. Ciò porterebbe diversi vantaggi al paziente, tra cui un trattamento più preciso e un numero minore di sedute in terapia. FOOT vanta di diverse collaborazioni nazionali ed internazionali, tra cui il centro di ricerca GSI in Germania al cui acceleratore sono iniziate le prime raccolte dati nell'aprile 2019. L'esperimento non si limita tuttavia all'ambito medico, ma svolge un ruolo importante anche per future applicazioni nell'ambito della radioprotezione nello spazio. In particolare, lo scopo principale di FOOT consiste nella misura della sezione d'urto differenziale relativa a tutti i frammenti che si producono dall'interazione nucleare tra il fascio proiettile e il bersaglio, con una precisione inferiore al 5%. Il punto di partenza consiste nell'identificazione univoca di ogni nuclide, ovvero nella ricostruzione della carica z e del numero di massa A , obiettivo di indagine di questa tesi. I dati elaborati provengono da una

simulazione Monte Carlo di un'interazione tra ioni ossigeno ^{16}O e un bersaglio di polietilene C_2H_4 che ben approssima il corpo umano. L'identificazione dei frammenti è stata ottenuta attraverso la ricostruzione delle loro quantità cinematiche quali, ad esempio, impulso, energia cinetica, velocità e energia depositata in un piccolo spessore di scintillatore: da queste quantità è stato possibile misurare la carica elettrica di ogni frammento e il suo numero di massa con diverse metodologie. Alla fine è stato scelto il metodo che garantisce la migliore precisione e dunque una più alta probabilità di identificazione del frammento.

La tesi è suddivisa in tre capitoli.

Nel Capitolo 1 sono trattate le applicazioni mediche di radioterapia e adroterapia, delineando le loro caratteristiche fondamentali a partire dalle interazioni della radiazione e delle particelle cariche a contatto con la materia.

Il Capitolo 2 presenta l'esperimento FOOT, discutendone gli obiettivi e le peculiarità. Segue poi un approfondimento sui singoli rivelatori che lo costituiscono e il loro ruolo nell'esperimento.

Il Capitolo 3 descrive i metodi utilizzati per ottenere un'univoca identificazione dei frammenti prodotti nell'interazione tra un fascio di ioni ^{16}O e un bersaglio di polietilene C_2H_4 di spessore 2 mm. I metodi utilizzati per l'identificazione sono confrontati focalizzandosi sulla loro precisione a partire da quella stimata dei sottomoduli.

Nelle Conclusioni si riassume il lavoro fatto e si discutono i risultati ottenuti dai migliori metodi per l'identificazione dei nuclidi.

Capitolo 1

Terapie e Radiazioni

La cellula è l'unità biologica fondamentale da cui conseguono le funzioni vitali degli organismi. A causa di mutazioni genetiche o di errati processi di replicazione durante la riproduzione cellulare, alcune cellule si modificano fino ad alterare le loro funzioni. Generalmente questo porta alla nascita di agglomerati di cellule cancerose che possono riprodursi con una intensità superiore alle normali cellule e proliferare compromettendo interi tessuti o organi.

L'obiettivo della radioterapia e dell'adroterapia è quello di causare la morte cellulare di un tessuto tumorale attraverso un processo mirato. Ciò significa che un fascio sorgente, sia esso costituito da radiazione (fotoni) o da particelle cariche, interagisce con il tessuto bersaglio del paziente rilasciando energia e causando danni alle cellule, le quali non sono più in grado di proliferare e vanno incontro a morte cellulare. Un caso particolare di essa è l'apoptosi, ovvero la distruzione della cellula e delle sue componenti a seguito di modifiche strutturali fatali.

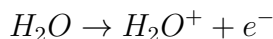
1.1 Danni biologici

1.1.1 Danni al DNA

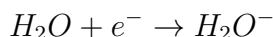
Al fattore fisico, ovvero all'applicazione della radiazione e relativo deposito di energia, segue il fattore chimico – biologico; processi chimici come la rottura di legami o la formazione di nuovi possono causare danni permanenti a tutti gli organuli che compongono la cellula, ma in particolare al DNA, sede del patrimonio genetico e “centro di controllo” della cellula. I danni possono essere causati da un assorbimento diretto dell'energia da parte del DNA

oppure indirettamente tramite la mediazione di alcuni agenti, come i radicali liberi.

I *radicali liberi* sono atomi o molecole con un elettrone spaiato nell'orbitale di valenza. Questa caratteristica li rende molto reattivi in quanto tendono facilmente ad innescare reazioni per perdere o condividere l'elettrone in eccesso, rendendoli di fatto sia ossidanti (accettori) che riducenti (donatori). Una cellula è composta per il 90% d'acqua quindi le sue molecole sono sicuramente interessate dai processi di ionizzazione delle radiazioni. E' proprio da qui che si creano i principali radicali liberi: una molecola d'acqua, assorbendo energia, si ionizza.



A questo punto l'elettrone si lega ad un'altra molecola d'acqua formando uno ione negativo:



Entrambi gli ioni sono instabili e si dissociano dando origine ai radicali liberi.



Questi radicali possono agire tra loro riottenendo H_2O , oppure possono produrre perossidi di ossigeno attraverso la reazione:



che provoca danni importanti al DNA.

La cellula, tuttavia, possiede dei sistemi difensivi di riparazione. Quello più importante è il DNA-polimerasi [6], un enzima che ha il compito di riparare le due catene di DNA in caso di danni più o meno compromettenti; generalmente i danni diretti o indiretti sono sotto controllo, ma l'effetto sinergico delle radiazioni con alcuni agenti chimici eleva in maniera esponenziale i danni alle cellule e questo destina la cellula a morte cellulare o a mutazione incontrollata.

I principali tipi di danno al DNA sono: *rottura di una singola catena*, *rottura di una doppia catena*, *creazione di ponti di collegamento spuri*. La rottura di una catena è conseguenza di spezzamento di un legame a causa di una radiazione ionizzante. Enzimi particolari riparano il danno sostituendo il tratto con la rottura con una nuova copia della catena senza ulteriori

conseguenze. Si è dimostrato che questo processo può avere avvio con qualsiasi dose di energia, senza una soglia prestabilita.

La rottura di una doppia catena interessa due porzioni adiacenti della stessa molecola di DNA. Per uno o più processi ionizzanti concomitanti si spezza una intera catena di DNA con risultati irreparabili. Principalmente questo porta alla morte delle cellule, ma in alcune situazioni particolari, la cellula continua ancora a vivere con un corredo genetico ridotto che può causare la formazione di neoplasia.

Come precedentemente affermato, i processi ionizzanti possono rendere instabili gli atomi e le molecole rendendoli particolarmente reattivi. Non è da escludere quindi che si vengano a creare dei legami tra composti cellulari non in contatto tra loro, come ad esempio catene di DNA di cromosomi differenti, le cui conseguenze sono generalmente fatali alla vita della cellula.

1.1.2 Danni stocastici e deterministici

I danni biologici causati dalle radiazioni ionizzanti possono essere conseguenza di due tipi di effetti: *stocastici* o *deterministici*.

Gli effetti stocastici sono di origine casuale. E' più corretto parlare di probabilità di danno in quanto l'effetto può originarsi in condizioni che variano ad ogni circostanza. Non può essere definita un'energia di soglia oltre la quale il danno può verificarsi ed inoltre può portare a conseguenze sintomatiche anche dopo molto tempo dal momento in cui si è scatenato.

Se però l'energia assorbita da un tessuto biologico è molto elevata allora è possibile trarre una correlazione deterministica tra dose somministrata e danno atteso. In questo caso, nonostante le differenze individuali, i danni causati da questa radiazione colpiscono tutti i tessuti, se la radiazione è applicata al di sopra di una dose energetica di soglia. All'aumentare dell'energia somministrata, aumentano i danni biologici.

Questi effetti vengono generalmente studiati su una cultura in vitro, in cui si tiene conto della morte cellulare in relazione alla dose somministrata (vedi Paragrafo 1.2.1). Da queste analisi è possibile trarre la curva di sopravvivenza, ovvero un modello matematico che descrive la frazione di cellule sopravvissute all'emissione di una certa dose. Il modello che meglio descrive la frazione di cellule sopravvissute S dopo la somministrazione di una dose D è il modello lineare quadratico [7] dato dalla relazione :

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.1)$$

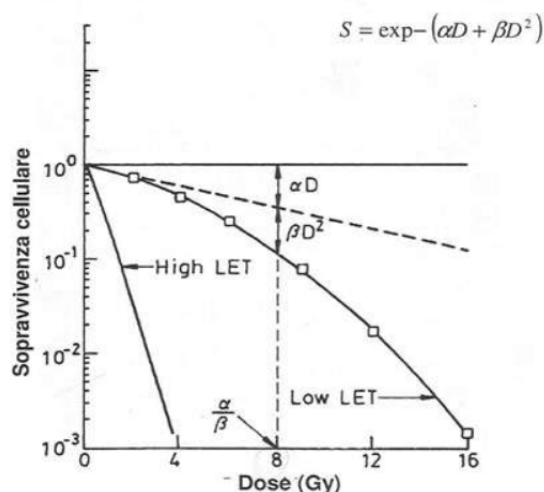


Figura 1.1: Relazione Dose - Sopravvivenza cellulare. Una dose che rilascia molta energia su unità di percorso (*High LET*) causa morte cellulare rapidamente, una dose che rilascia bassa energia su unità di percorso (*Low LET*) permette la sopravvivenza cellulare anche a valori elevati.

dove α e β sono due parametri che caratterizzano la cellula quando irradiata. Il rapporto α/β fornisce un'indicazione della radiosensibilità, ovvero della capacità della cellula a ripararsi dai danni provocati dalla radiazione. Nel caso in cui venga fornita una dose $D = \alpha/\beta$ le componenti lineari e quadratiche del processo di uccisione delle cellule si equivalgono (vedi Figura 1.1). Il rapporto α/β risulta basso per cellule lentamente proliferanti, mentre è più alto per popolazioni rapidamente proliferanti.

In base a quanto detto, il recupero, quando possibile, avviene in periodi di tempo più o meno lunghi, necessari a riparare tutte le porzioni di DNA danneggiate. Proprio per questo motivo le sessioni di radioterapia o adroterapia vengono scaglionate in momenti distinti, in modo tale da permettere all'organismo di riparare i tessuti sani che vengono comunque colpiti dall'irradiazione, a discapito di quelli oncogeni che hanno tempi di ripresa più lunghi.

1.2 Grandezze dosimetriche

In radiologia sono state definite specifiche grandezze fisiche in grado di studiare nel dettaglio l'energia assorbita mediante radiazione [8].

1.2.1 Dose

La grandezza dosimetrica principale è la dose assorbita (D), che corrisponde all'energia assorbita per unità di massa del mezzo irradiato. Si misura in gray (Gy) che corrisponde a 1 joule di energia E su 1 kg di massa m .

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.2)$$

Tuttavia, questa grandezza non tiene conto del tipo di radiazione e quindi non è sufficiente a descrivere gli effetti biologici su un tessuto organico.

Si definisce allora la dose equivalente (H), sommatoria delle dosi assorbite mediate con un fattore di ponderazione, w_R , che tiene conto dei diversi livelli di pericolosità delle radiazioni per un dato tessuto.

$$H = \sum_R w_R \cdot D_R \quad (1.3)$$

Il parametro w_R dipende dal tipo di radiazione (fotoni, elettroni, protoni) dove è stato assegnato il valore di riferimento "1" ai fotoni (vedi Tabella 1.1). Ogni tessuto risponde diversamente all'assorbimento di dose, in quanto presenta una diversa radiosensibilità. Si introduce quindi la dose efficace (E), che corrisponde alla somma di tutte le dosi equivalenti ponderate con un fattore che tiene conto del contributo di detrimento di uno specifico organo o tessuto.

$$E = \sum_T w_T \cdot H_T \quad (1.4)$$

L'unità di misura della dose efficace ed equivalente è il Sievert (Sv), che dimensionalmente equivale ad 1 Gy moltiplicato per il fattore di qualità. La differenza di unità di misura sottolinea la diversità concettuale con cui si considerano le dosi assorbite e quelle in cui si tiene in considerazione l'effetto biologico della radiazione.

Tipo di Radiazione	Fattore w_R
Fotoni	1
Elettroni e muoni	1
Protoni	2
Particelle α , frammenti di fissione, ioni pesanti	20

Tabella 1.1: Fattori di ponderazione w_R per alcune particelle

In Tabella 1.1 sono riportati alcuni esempi di particelle associate al fattore w_R , mentre in Tabella 1.2 sono riportati esempi di alcuni tessuti o organi e il relativo fattore w_T .

1.2.2 Linear Energy Transfer

L'energia rilasciata da una sorgente radioattiva viene depositata diversamente in base al mezzo attraversato.

Il *Linear Energy Transfer* (LET) è l'energia ceduta localmente per collisioni da una particella carica lungo un segmento di lunghezza dx , considerando solo quelle che comportano un trasferimento di energia minore di una determinata soglia Δ e viene generalmente misurata in $\frac{keV}{\mu m}$.

$$LET = L_{\Delta} = \frac{dE}{dx} \quad (1.5)$$

Se si considerano tutte le energie rilasciate da una particella carica nel tessuto biologico ($\Delta = \infty$), il LET corrisponde al *potere frenante* (stopping power), che verrà trattato nel Paragrafo 1.4.1. Si possono distinguere due categorie di LET : alto e basso, le cui conseguenze sul tessuto sono diverse. Una radiazione ad alto LET è caratterizzata da una grande emissione di energia per unità di percorso lungo la traccia: questo sta a significare che il potere di penetrazione è molto limitato, poiché tutta l'energia viene rilasciata in una corta distanza. Al contrario, una radiazione a basso LET ha potere penetrante più marcato, poiché meno energia viene rilasciata in unità di percorso. Dal punto di vista radiometrico, le prime sono più distruttive poiché causano un danno difficilmente riparabile alle cellule colpite; le seconde sono meno dannose perché rilasciano minor danno alle cellule colpite, che al contempo sono in numero superiore rispetto al caso precedente. In Figura 1.2 è riportato una rappresentazione esplicativa del comportamento del LET .

Organo o tessuto	Fattore w_T
Gonadi	0.08
Mammelle, midollo osseo rosso, colon, polmone, stomaco, altri organi	0.12
Fegato, vescica, esofago, tiroide	0.04
Pelle, superficie ossea, ghiandole salivari, cervello	0.01

Tabella 1.2: Fattori di ponderazione w_T per alcuni organi o tessuti

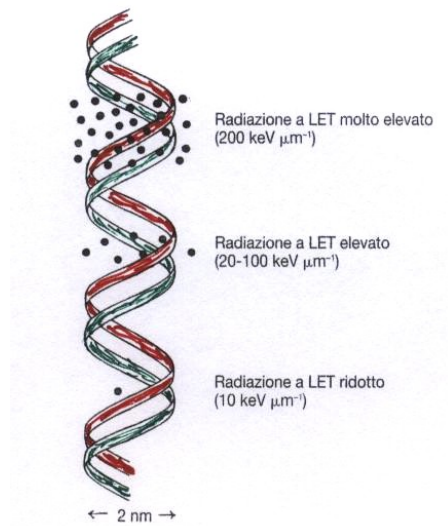


Figura 1.2: Interazione radiazione - DNA al variare del LET e conseguenti danni

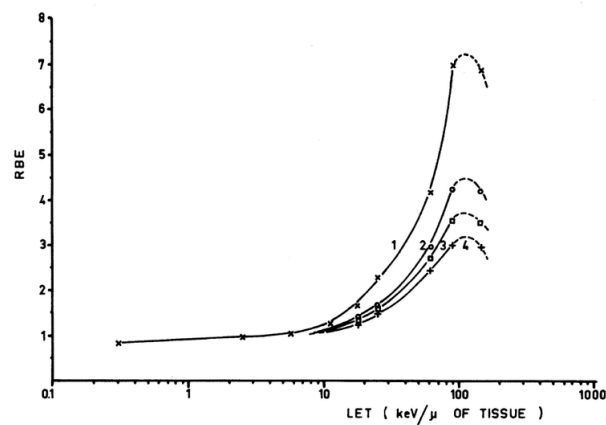


Figura 1.3: RBE vs LET. Le diverse curve corrispondono a diverse percentuali di sopravvivenza cellulare

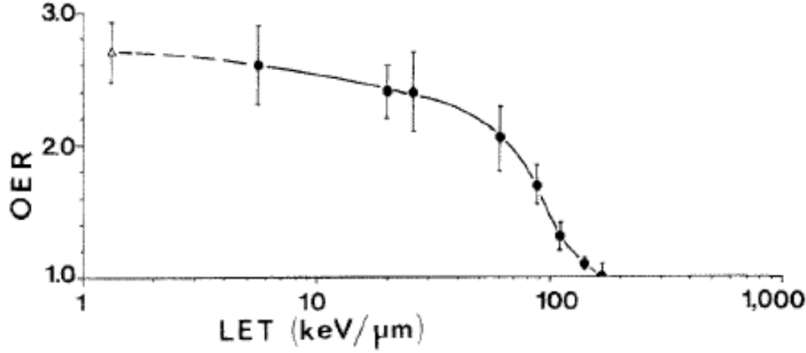


Figura 1.4: *OER* vs *LET*. Ad alto *LET*, la concentrazione di ossigeno diventa trascurabile al fine di creare danni biologici

1.2.3 RBE

La *Relative Biological Effectiveness* (*RBE*) indica il rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento D_x e quella presa in esame D_R per produrre lo stesso effetto biologico.

$$RBE = \frac{D_x}{D_R} \quad (1.6)$$

Se studiato in funzione del *LET* (vedi Figura 1.3), si osserva come la sua dipendenza è pressoché lineare nel primo tratto, per poi crescere molto rapidamente fino a un valore di circa $100 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$. Da questo momento tende poi a scendere, in quanto la dose è così elevata che parte di essa è superflua nel causare la morte cellulare [9]. Una particella carica ha maggiori probabilità di causare danni biologici al passaggio nella materia rispetto ad un fotone: il diverso *RBE* tra radiazione e particelle cariche determina una prima differenza tra radioterapia e adroterapia.

1.2.4 OER

L'ambiente in cui prolifera una massa tumorale è determinante nel delineare la prognosi. L'assenza o presenza di ossigeno, ad esempio, gioca un ruolo determinante, poiché gli effetti biologici sul tessuto saranno differenti. L'*Oxygen Enhancement Ratio* (*OER*) indica il rapporto tra la dose di una certa radiazione somministrata in condizioni di anossia (assenza di ossigeno) e quella in normali condizioni di ossigeno per ottenere lo stesso effetto.

$$OER = \frac{D_{\text{condizioni di anossia}}}{D_{\text{condizioni di normale ossigenazione}}} \quad (1.7)$$

La presenza di ossigeno amplifica i danni indiretti dovuti al proliferare di radicali liberi. L'influenza della concentrazione di ossigeno è più determinata per radiazione a basso *LET*, in quanto per radiazioni ad alto *LET*, la produzione di radicali liberi è pressochè la stessa in qualsiasi concentrazione di ossigeno (vedi Figura 1.4).

1.3 Interazione radiazione - materia

Le terapie di cura oncologiche che prevedono l'utilizzo di radiazione devono essere effettuate considerando l'interazione della materia biologica con la radiazione. In base alle caratteristiche di quest'ultima, si ha *interazione elettromagnetica* e *interazione nucleare*, che verranno analizzate nei seguenti paragrafi [10].

1.3.1 Interazione fotoni - materia

Durante l'attraversamento di un mezzo, il fotone viene degradato in intensità secondo la seguente formula:

$$I(x) = I(0) \cdot e^{\mu x} \quad (1.8)$$

dove $I(x)$ indica l'intensità del fascio dopo un cammino x , $I(0)$ l'intensità del fascio iniziale, μ il coefficiente di assorbimento per i fotoni e corrisponde a

$$\mu = N\sigma = \frac{\sigma N_a \rho}{A}$$

dove N è il numero di particelle del fascio per unità di volume, σ è la sezione d'urto, N_a è il numero di Avogadro, ρ è la densità (in $\frac{g}{cm^3}$), A è il peso atomico.

Le principali interazioni del fotone con la materia sono: l'*effetto Compton*, l'*effetto fotoelettrico*, la *produzione di coppie*, lo *scattering coerente di Rayleigh* e le *interazioni fotonucleari*. Lo scattering di Rayleigh consiste prevalentemente in un cambio di direzione del fotone, mentre il contributo delle interazioni fotonucleari alle energie utilizzate in radioterapia (circa 10 MeV) risulta trascurabile.

Effetto fotoelettrico

Il fotone può interagire con un atomo ed in particolare con un suo elettrone. Se l'energia del fotone è almeno uguale all'energia di legame dell'elettrone

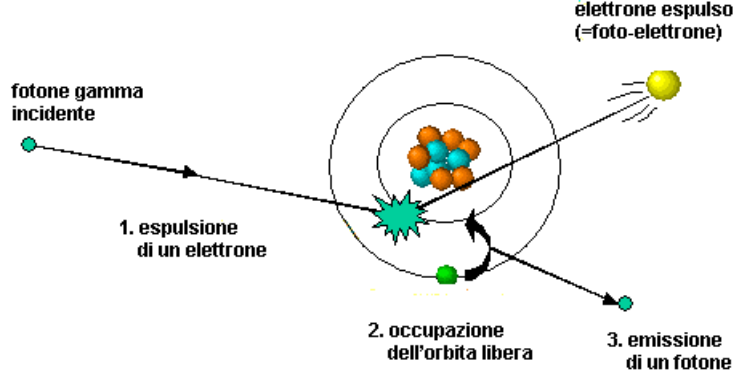


Figura 1.5: Rappresentazione schematica dell'effetto fotoelettrico

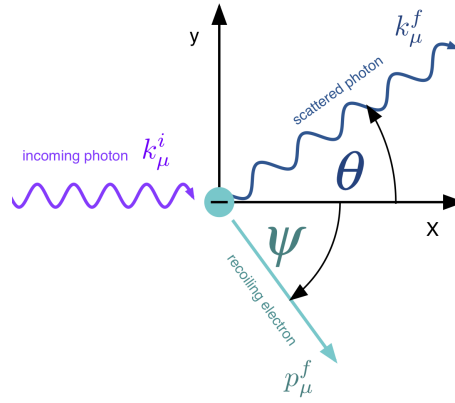


Figura 1.6: Rappresentazione schematica dell'effetto Compton

dell'atomo, questo si ionizza e si allontana con un'energia che è pari alla differenza tra l'energia del fotone e l'energia di legame. L'atomo presenta quindi una lacuna che può essere colmata da un elettrone di una shell superiore: il passaggio porta l'atomo verso una configurazione di maggiore equilibrio e un rilascio di energia sotto forma di raggi X (vedi Figura 1.5). La sezione d'urto per energie superiori alla K-edge e inferiori a $m_e c^2$ è data da

$$\sigma_{pe} \simeq 4\alpha_{EM}^2 \sqrt{2} Z^5 \sigma_0 (m_e c^2 / h\nu)^{7/2}$$

dove Z è il numero atomico, h la costante di Planck, ν la frequenza del fotone, σ_0 una costante dal valore di $6.651 \times 10^{-27} \text{ cm}^2$, α la costante di struttura fine.

Effetto Compton

L'effetto Compton consiste in un urto quasi elastico tra un fotone e l'elettrone di un atomo. Se l'energia del fotone incidente è di gran lunga superiore all'energia di legame degli elettroni, l'interazione può essere considerata tra un fotone e un elettrone libero a riposo. Il fotone va incontro a una diffusione dopo l'urto Compton e la sua energia finale dipende dall'angolo di deflessione θ (vedi Figura 1.6). La sezione d'urto è definita dalla formula di Klein – Nishima:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{\pi \hbar^2 \alpha^2}{m_e^2 c^2} \left(\frac{k'}{k} \right)^2 \left(\frac{k}{k'} + \frac{k'}{k} - \sin^2 \theta \right)$$

dove k è la frequenza del fotone incidente, k' quella di quello emesso e α la costante di struttura fine.

Moltiplicando la sezione d'urto trovata per il numero di massa atomica e per la densità di elettroni del materiale (elettroni/cm³) otteniamo il coefficiente di attenuazione del materiale:

$$\mu = \sigma_a n = \sigma_e Z \frac{\rho}{A} N_A$$

Produzione di coppie

In questo processo un fotone viene assorbito e viene emessa una coppia di un elettrone e un positrone. Per la conservazione dell'energia, tale reazione avviene solo se il fotone presenta un'energia uguale o superiore all'energia a riposo della coppia, ovvero 1.022 MeV (vedi Figura 1.7). Questo processo avviene in presenza di un campo coulombiano, in vicinanza a un nucleo atomico. Un processo analogo può avvenire nel campo di un elettrone (produzione di triplette) con un'energia di soglia superiore.

La formula della sezione d'urto per coppie su nuclei più usata è quella di Bethe-Heitler [11]:

$$\sigma_{KN} \simeq a Z^2 \alpha_{EM} r_e^2 \frac{7}{9} \{ [\log(183 Z^{1/3}) - f(Z)] - \frac{1}{54} \}$$

dove α_{EM} è la costante di struttura fine, $f(Z)$ è una funzione di correzione coulombiana tale che

per $E_\gamma < 50 \text{ MeV}$: $f(z) = 8/3 \ln Z$,

per $E_\gamma \geq 50 \text{ MeV}$: $f(z) = 8/3 \ln Z + 8 f_c(Z)$,

dove $f_c(Z) = (\alpha Z^2) \left(\frac{1}{1+\alpha Z^2} + 0.20206 - 0.0369(\alpha Z^2 + \dots) \right)$.

Come illustrato in Figura 1.8, i processi di interazione del fotone avvengono con diversa probabilità, in base al numero di massa del materiale e all'energia del fascio. In particolare, alle energie della radio terapia (10 MeV) si hanno

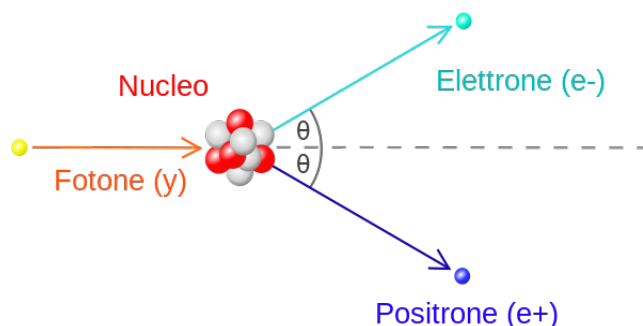


Figura 1.7: Rappresentazione schematica del processo di produzione di coppie principalmente effetto Compton e produzione di coppie.

1.4 Interazioni particelle cariche – materia

Le particelle cariche che attraversano un materiale vanno incontro a due tipi di urti: *anelastico* e *elastico*.

Durante l'urto anelastico, la particella rilascia parte della sua energia cinetica ad un atomo che si eccita e torna alle condizioni di equilibrio emettendo fotoni. Tale urto dà origine a processi di eccitazione o ionizzazione.

L'urto elastico, invece, consiste sostanzialmente in una deflessione della rotta della particella carica, senza causare perdita di energia. Questi processi sono generalmente poco frequenti. Le particelle più leggere, come gli elettroni, partecipano inoltre a perdita di energia mediante *bremsstrahlung*, processo di scattering durante il quale la particella carica viene deflessa e decelerata, da cui consegue emissione di fotoni.

1.4.1 Interazioni particelle cariche pesanti - materia

La sezione d'urto nucleare è molto inferiore rispetto a quella elettronica: ciò sta a significare che l'interazione della particella carica avviene principalmente con l'elettrone. Bisogna inoltre considerare che queste collisioni avvengono statisticamente un numero elevato di volte, per cui non possono essere considerate separatamente ma come un effetto cumulativo lungo tutta la traiettoria della particella.

La perdita di energia di una particella carica dovuta all'interazione con

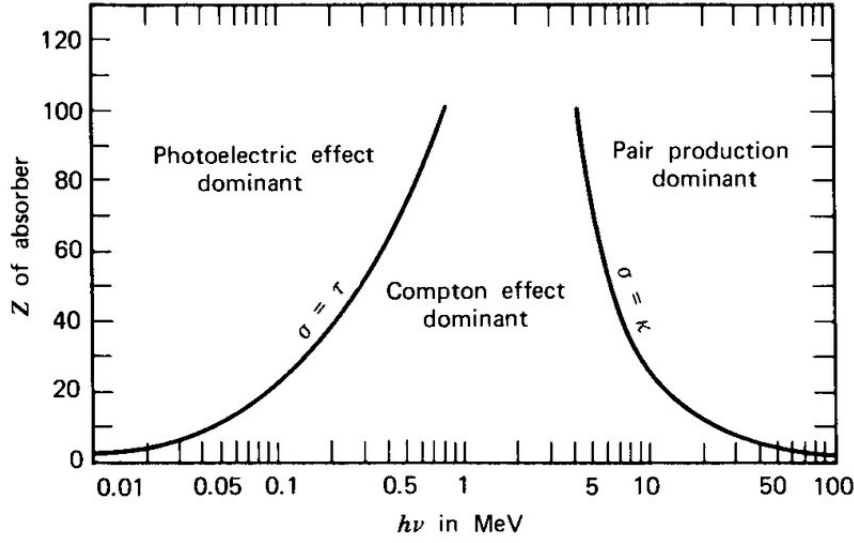


Figura 1.8: Peso dell'effetto fotoelettrico, dell'effetto Compton e della produzione di coppie in diversi mezzi assorbenti (Z) e a diverse energie. Le curve di livello rappresentano i valori per i quali i due effetti adiacenti sono equiprobabili.

gli elettroni atomici è efficacemente rappresentata dalla formula di *Bethe – Bloch*, che meglio approssima la formula classica di Bohr poiché tiene conto di effetti relativistici.

Questa formula descrive una nuova grandezza definita come *Stopping Power* (S), che corrisponde all'energia media ceduta dalla radiazione proiettile dE per unità di percorso dx .

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \frac{Z\rho}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left(\ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta(\gamma)}{2} \right) \quad (1.9)$$

I termini dell'equazione sono riportati in Tabella 1.3.

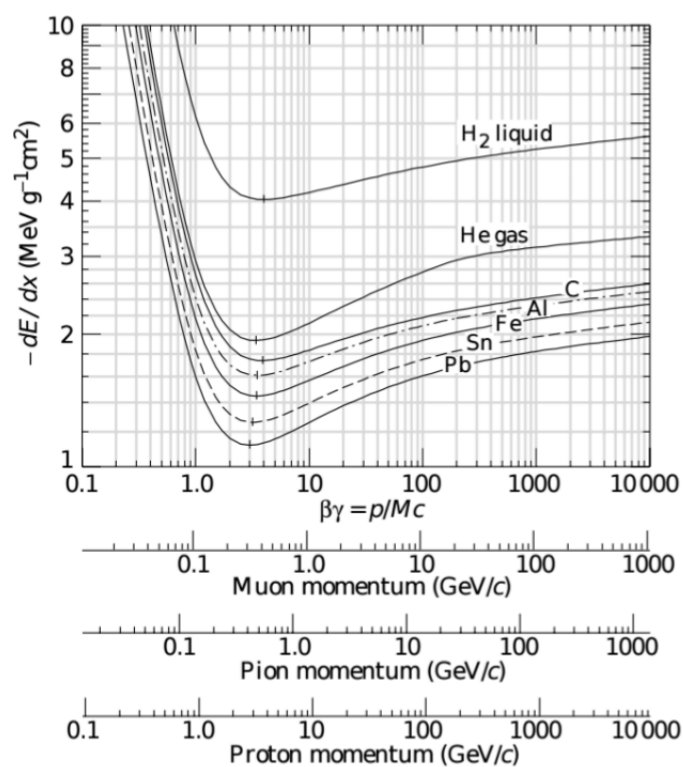
Poiché un'energia su una lunghezza corrisponde dimensionalmente ad una forza, lo *Stopping Power* può essere considerato come la forza elettromagnetica che si esercita tra la carica incidente e gli elettroni atomici della materia.

Come illustrato in Figura 1.9, la perdita di energia ha un andamento di $\frac{1}{\beta^2}$ per poi raggiungere un punto di minimo. Alle energie utilizzate in adroterapia, questa è la parte di curva più interessante.

Segue un andamento costante perché la risalita logaritmica della curva è compensata dall'effetto densità, ovvero gli elettroni del mezzo sono schermati da quelli più vicini. Inoltre si tiene conto della *shell correction*, ovvero degli ef-

$4\pi N_A r_e^2 m_e c^2$	$D = 0.3071 \frac{\text{MeV cm}^2}{g}$ (costante)
N_A	Numero di Avogadro
r_e, m_e	Raggio e massa a riposo dell'elettrone
c	Velocità della luce
Z	Numero atomico del mezzo
ρ	Densità del materiale
A	Massa atomica del mezzo
z	Carica della particella incidente
β	$\frac{v}{c}$
γ	$\frac{1}{1-\beta^2}$ fattore di Lorentz
I	Potenziale medio di ionizzazione ($\sim 16Z^{0.9} \text{ eV per } Z > 1$)
$\delta(\gamma)$	Correttore di densità (limita la crescita logaritmica per γ grandi)

Tabella 1.3: Termini della formula di Bethe - Bloch

Figura 1.9: Stopping power vs $\beta\gamma$ in diversi mezzi materiali

fetti che si presentano quando la velocità della particella è dello stesso ordine di grandezza degli elettroni atomici.

Poiché la perdita di energia espressa dalla formula di Bethe-Bloch è frutto di un processo stocastico di urti elementari, essa è soggetta a fluttuazioni. Per elevati spessori del materiale attraversato, la fluttuazione può essere descritta da una gaussiana (come risultato del Teorema del Limite Centrale), mentre per piccoli spessori l'andamento è stato studiato da Landau e descritto nella *Teoria delle code di Landau*.

Parte dell'energia persa dal fascio proiettile può essere assorbita da elettroni della materia attraversata che acquisiscono la capacità di ionizzare (*raggi δ*). Essi dovranno essere tenuti in considerazione in un'analisi accurata e sono anche determinanti nella trattazione terapeutica.

Range

Dallo stopping power è possibile ricavare il range, ovvero la lunghezza media percorsa da una particella carica attraverso un mezzo prima di perdere totalmente la sua energia cinetica.

$$R(E_{tot,in}) = \int_{m_0c^2}^{E_{tot,in}} \frac{dE}{dE/dx} \quad (1.10)$$

Si ricava che ad alte energie il range è proporzionale all'energia della particella al quadrato:

$$R(E) \propto E_0^2$$

Poiché l'energia rilasciata è frutto di una trattazione statistica, anche il range presenta una certa fluttuazione: ciò è dovuto al fatto che le particelle cariche, anche se l'energia iniziale è esattamente la stessa, non si fermeranno mai alla stessa profondità. Questo fenomeno è chiamato *range straggling*.

L'interazione della particella con i nuclei del mezzo, trascurata nella descrizione dell'energia di ionizzazione, crea processi di diffusione multipla, conseguenti a urti di tipo elastico. Si ottiene quindi una deflessione della particella su un piano normale a quello di attraversamento del materiale. La sezione d'urto è descritta dalla formula di Rutherford

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \left(\frac{Z_1 Z_2 e^2}{4\pi\epsilon_0 4E} \right)^2 \frac{1}{\sin^4(\theta/2)} \quad (1.11)$$

dove Z_1 è la massa atomica della particella, Z_2 è la massa atomica del nucleo, θ l'angolo di deflessione, E è l'energia della particella. L'angolo di deflessione può essere descritto da una gaussiana centrata nell'origine.

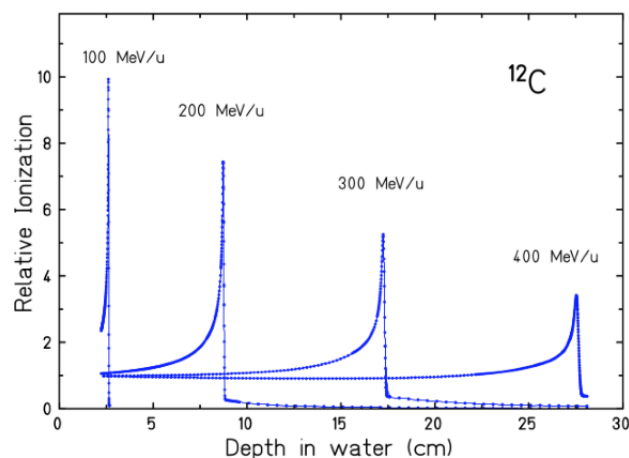


Figura 1.10: Posizione del Picco di Bragg per diversi valori di energia per nucleone degli ioni carbonio del fascio primario

Picco di Bragg

Se prendiamo in considerazione la variazione dello stopping power in funzione della profondità del materiale attraversato da una particella carica (vedi Figura 1.10), si nota che vi è un tratto in cui si ha il massimo rilascio di energia. Questo volume prende nome di *picco di Bragg* e, osservando l'Equazione 1.9, corrisponde al punto in cui la particella tende ad arrestarsi (minore è la velocità, maggiore è il rilascio di energia). Proprio da questa caratteristica delle particelle cariche si è iniziato a discutere sull'adroterapia, in quanto è possibile preparare un fascio proiettile che si arresta in una zona precisa rilasciando la maggior parte dell'energia.

Dopo il picco di Bragg è presente una coda dovuta al fatto che la particella non possiede più un'energia sufficiente alla ionizzazione ma non è comunque ancora assorbita dalla materia circostante. Questo fenomeno è detto di *Energy Straggling*.

1.4.2 Interazione elettrone - materia

Oltre alla perdita di energia per ionizzazione, altri fenomeni acquisiscono importanza per gli elettroni. Tra questi il più importante riguarda l'emissione di radiazione elettromagnetica a causa di deflessione per il cosiddetto *fenomeno di Bremsstrahlung*. Si ricava che la perdita di energia per unità di

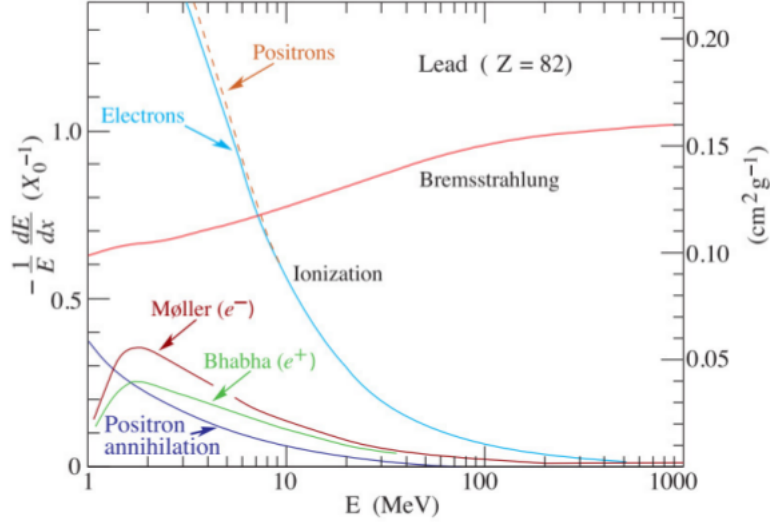


Figura 1.11: Perdita frazionaria di energia per lunghezza di radiazione

percorso è data dalla seguente formula:

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{rad} = 4r_e^2 \alpha \frac{N_A Z^2 \rho}{A} \ln\left(\frac{183}{Z^{-1/3}}\right) E \quad (1.12)$$

A basse energie prevale la perdita di energia per ionizzazione, ad alte energie il contributo radiativo diventa dominante, come illustrato in Figura 1.11. Il punto in cui l'energia di ionizzazione e di Bremsstrahlung si equivalgono prende nome di Energia Critica ϵ_c .

1.5 Interazione nucleare con la materia

Alle energie utilizzate in adroterapia (circa 300 MeV/u), l'interazione nucleare delle particelle con la materia ha un contributo limitato, che non può essere comunque trascurato nell'elaborazione del *Sistema di Pianificazione del Trattamento* (TPS).

Si noti che questa interazione può avvenire solo da una certa energia in quanto è necessario superare la barriera coulombiana di schermaggio e permettere un giusto “contatto” tra particelle e nuclei del materiale attraversato.

Tra i diversi processi che possono innescarsi alle energie interessate, avviene principalmente la frammentazione dei fasci proiettile e/o del bersaglio [12].

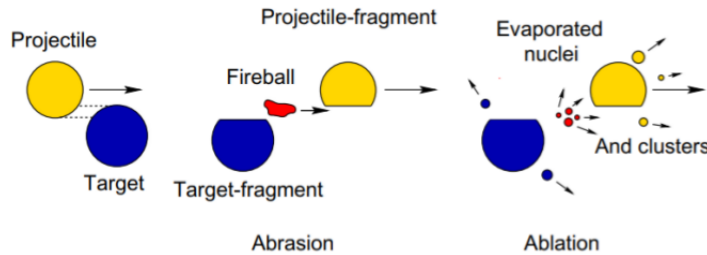


Figura 1.12: Schematizzazione del fenomeno di frammentazione nucleare

In base ai parametri di impatto, la frammentazione può essere centrale, causando la disintegrazione sia del proiettile che del bersaglio oppure periferica, interessando solo alcuni nucleoni.

Quest'ultimo processo si suddivide in due fasi, l'*abrasione* prevede la creazione di una commistione di nucleoni denotata come *fireball* che viene espulsa dai due corpi interagenti mentre l'*ablazione* prevede una termalizzazione del proiettile, del bersaglio e della fireball con una conseguente emissione di frammenti secondari (vedi Figura 1.12). Questi frammenti vengono emessi entro un certo angolo di diffusione e con una velocità leggermente inferiore rispetto al fascio primario.

Sulla base dell'equazione di Bethe-Bloch, poiché un corpo con minore carica percorre una distanza maggiore, si ha che in prossimità del punto di arresto del fascio principale alcuni frammenti (nucleoni e ioni prodotti dalla frammentazione del proiettile) continuano il loro percorso. Nel caso di frammentazione dei nuclei del bersaglio (corpo umano), i frammenti prodotti risultano avere bassa energia e di conseguenza un range molto limitato che li fa arrestare in prossimità del punto di produzione. Da questo fenomeno deriva la coda al seguito del picco di Bragg. Il profilo spaziale di dose conseguente all'interazione elettromagnetica risulta quindi influenzato dalla interazione nucleare: reazioni nucleari anelastiche indeboliscono il fascio iniziale e i frammenti secondari rilasciano energia nel volume circostante; è necessario quindi tenerne conto in adroterapia per un intervento il più preciso possibile.

1.6 Applicazioni mediche

Sulla base delle precedenti nozioni di fisica e radiobiologia si sono sviluppate diverse terapie mediche con lo scopo di eliminare le neoplasie da tessuti

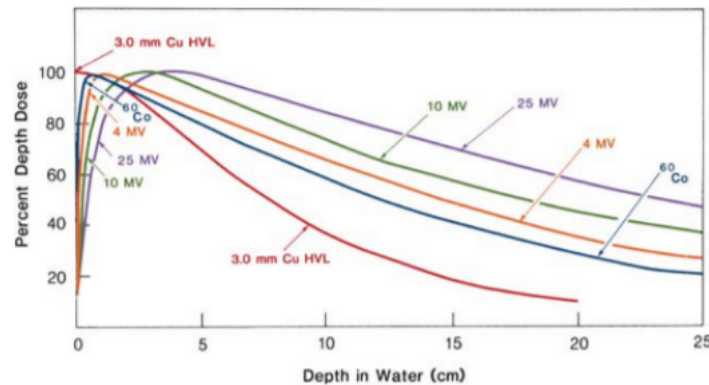


Figura 1.13: Profilo di dose di fotoni di diversa energia

o organi. Tra queste, un ruolo particolare è svolto dalla *radioterapia* e dalla *adroterapia*.

1.6.1 Radioterapia

La radioterapia è una terapia oncologica che sfrutta l'irraggiamento di fotoni o elettroni per eliminare tessuti cancerosi. I primi sviluppi pionieristici avvengono a partire dall'inizio del Novecento, a seguito dei contributi nell'ambito della radiologia da parte del premio Nobel Marie Curie. Importanti passi avanti nella diagnostica sono poi stati fatti a partire dagli anni '70 con l'invenzione della tomografia (CT), risonanza magnetica (MRI) e tomografia ad emissione di positroni (PET), tecnologie che hanno migliorato la precisione e l'efficienza di queste tecniche.

Attualmente il processo terapeutico si avvia utilizzando il LINAC (acceleratore lineare di particelle) che accelera un fascio di elettroni contro un bersaglio metallico dalla cui interazione, per processi di ionizzazione o Bremsstrahlung, viene rilasciata radiazione sotto forma di raggi X con un'energia tra 6 MeV e 25 MeV; mediante un collimatore si selezionano solo i fotoni da rilasciare nel tessuto del paziente.

Il profilo della dose rilasciata segue, in base a quanto spiegato nel Paragrafo 1.2.1, un andamento che è illustrato in Figura 1.13. Si può notare innanzitutto che all'aumentare dell'energia aumenta la profondità di attraversamento del fotone e quindi la possibilità di raggiungere aree tumorali sempre più profonde, tuttavia la maggior parte della dose viene rilasciata in ogni caso nei primi strati superficiali del materiale: tutti i tessuti attraversati vengono interessati dal trattamento, pure quelli non colpiti da neoplasia.



Figura 1.14: LINAC con collimatore multilamellato per radioterapia IMRT

Il fascio utilizzato presenta in genere un LET abbastanza basso, che si traduce quindi in un'interazione debole con la materia ma estesa a tutto il volume. Generalmente i danni diretti provocati sono rotture di una catena di DNA che sono facilmente riparabili mentre i danni indiretti riguardano la produzione di radicali liberi. In aree con scarsa concentrazione di ossigeno (alto OER) il danno biologico causato da questa terapia risulta ancora più attenuato (vedi Paragrafo 1.2.4).

Tuttavia gli sviluppi tecnologici attuali permettono delle terapie efficienti che limitano il più possibile danni collaterali. La radioterapia ad intensità modulata (IMRT), ad esempio, utilizza acceleratori lineari dotati di collimatori multilamellari che modulano opportunamente la dose in modo che sia massima sul tumore e minima in prossimità degli organi sensibili circostanti, che potrebbero essere danneggiati con dosi superiori a un prestabilito livello di tolleranza (vedi Figura 1.14) [13]. Generalmente l'erogazione avviene modulando l'intensità dei fasci o facendo roteare il collimatore con sequenze stabilite e controllate da un computer, al fine di ottenere una distribuzione di dose conforme al target. Diverse tecniche vengono utilizzate per incrementare l'efficienza dell'irradiazione, come ad esempio il *Respiratory Gating* che consiste nell'erogazione del fascio in una specifica fase del ciclo respiratorio, in modo tale da limitare danni ai tessuti limitrofi che potrebbero essere colpiti a causa dei movimenti respiratori. In Figura 1.15 viene riportato un piano di trattamento con IMRT a confronto della radioterapia tradizionale.

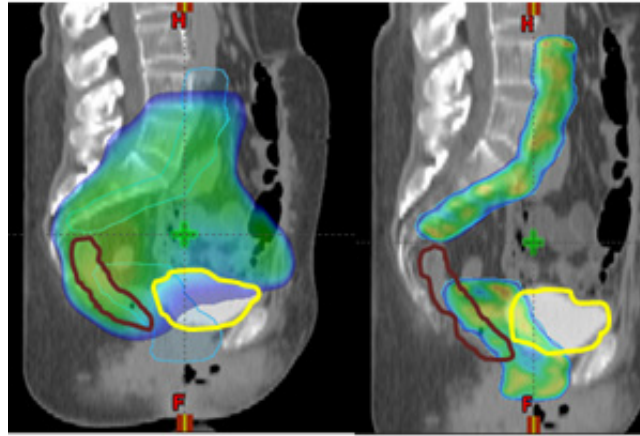


Figura 1.15: Piano di trattamento per linfonodi in prossimità dell'area lombare. Le due immagini confrontano la dose assorbita dal retto (marrone) e dalla vescica (gialla) con radioterapia 3-d conformazionale (sinistra) e IMRT (destra).

1.6.2 Adroterapia

L'adroterapia è una terapia medica che si basa sull'irradiazione di adroni (dal greco *adros*, "particella pesante"), ovvero particelle cariche come protoni o ioni carbonio ^{12}C .

Dopo le ultime scoperte nel campo delle radiazioni, nel 1946 il professore Robert Wilson è il primo a ipotizzare l'utilizzo di particelle cariche per la cura di tumori. In quegli anni venne realizzato un ciclotrone presso l'Università di Berkley dove Wilson lavorava e, dopo pochi anni, a partire dal 1954 iniziarono le prime terapie sugli esseri umani. Nel corso degli anni, grazie ai miglioramenti tecnologici degli acceleratori, questo tipo di terapia è diventato sempre più efficace.

I risultati sono rassicuranti e mostrano l'efficacia di tali trattamenti per la cura di specifici tumori [14] [15] [4] [16], tant'è che prima negli USA e poi in tutto il mondo sono nati negli ultimi decenni centinaia di centri di adroterapia, con altri in via di costruzione [3]. Solo in Italia se ne contano tre: CATANA (presso i laboratori Nazionali INFN del Sud a Catania), CNAO (presso Pavia, vedi Figura 1.16) e Centro di Protonterapia di Trento, con obiettivi e tecniche differenti. Uno dei principali problemi che riguarda questo tipo di terapia è di tipo economico: il costo di un ciclotrone o sincrotrone che possa soddisfare le necessità dell'adroterapia è molto elevato e a questo

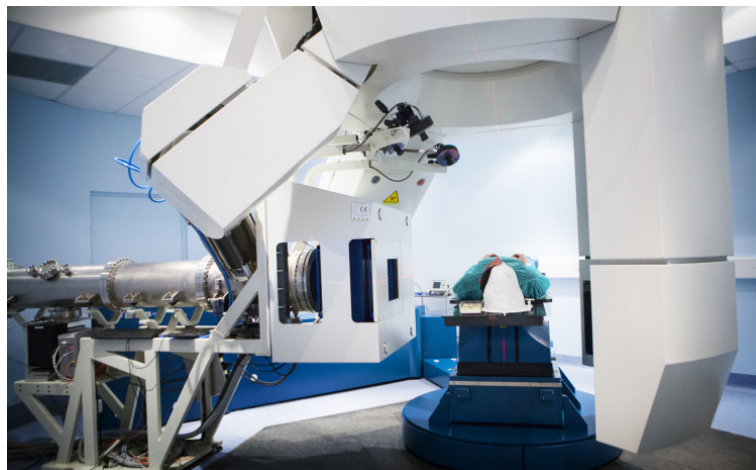


Figura 1.16: Presso il centro CNAO di Pavia i fasci vengono accelerati da un sincrotrone di 25 m di diametro e 80 m di circonferenza (sopra) poi vengono collimati in una di tre sale di trattamento (sotto).

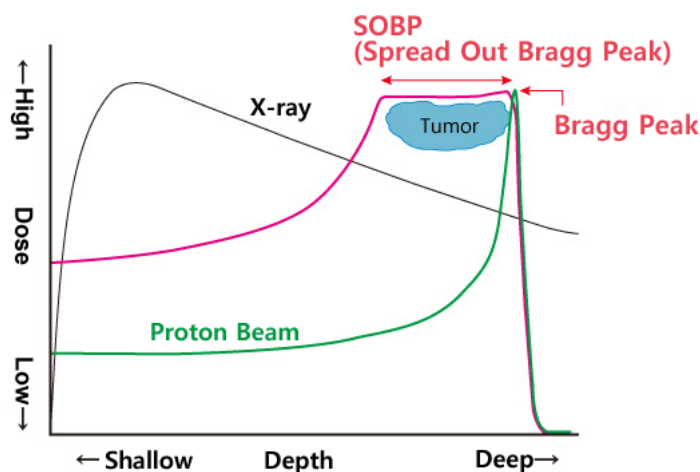


Figura 1.17: Profilo di dose di fotoni e di particelle cariche in riferimento a un ipotetico volume tumorale.

va a sommarsi la necessità di spazi non indifferenti [17]. I risultati positivi di questi trattamenti tuttavia portano sempre più nazioni ad investire.

La differenza principale rispetto alla radioterapia riguarda il profilo di dose della particella descritto dalla legge di Bethe – Bloch, tale da rilasciare gran parte dell'energia nel tratto in cui la particella si arresta (Figura 1.17). Questo permette quindi di attuare delle terapie mirate in cui i tessuti sani attraversati dal fascio proiettile sono solo debolmente colpiti dall'interazione perché si ha una migliore distribuzione della dose. Un esempio e un confronto con la radioterapia è riportato in Figura 1.18, dove si nota una minore dose somministrata dall'adroterapia nella zona sana.

Le particelle cariche inoltre presentano un alto LET, quindi i danni provocati in prossimità del picco di Bragg, ovvero alla profondità in cui si trova il corpo tumorale, sono irreversibili. Nel corso degli anni si sono sperimentate le performance di diverse particelle. Il motivo principale per cui si predilige lo ione carbonio ^{12}C rispetto che il protone è il fatto che il primo presenta un LET e un RBE molto più alti [18], avendo perciò risultati maggiori nelle stesse condizioni di dose somministrata.

In genere il volume canceroso presenta una profondità superiore all'estensione del picco di Bragg di un singolo fascio di particelle. Per ovviare a questo problema, si utilizzano fasci a energie diverse in modo tale da rilasciare una dose pressoché uniforme nell'area desiderata. Il picco relativo a questa curva

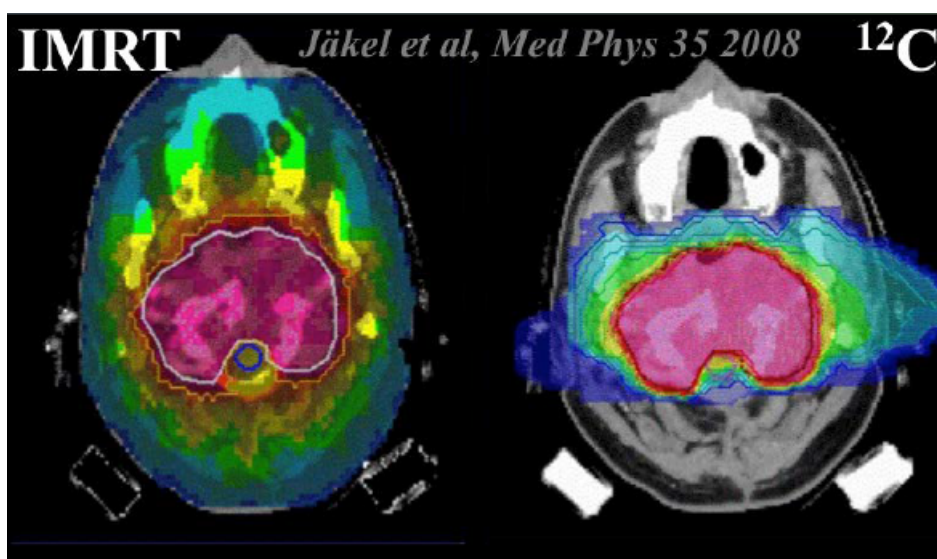


Figura 1.18: Confronto tra piani di trattamento con radioterapia e adroterapia per un paziente con tumore al cervello. Le aree colorate indicano le dosi somministrate

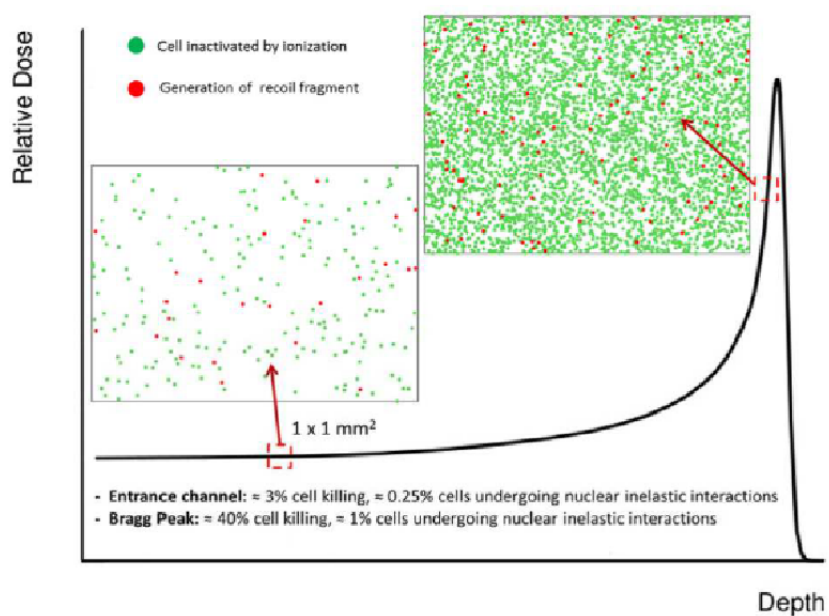


Figura 1.19: Profilo di dose di fotoni e di particelle cariche.

di dose viene definito SOBP, *Spread Out Bragg Peak* ed è illustrato in Figura 1.17.

Ogni qualvolta si vuole intervenire sul paziente con adroterapia, è necessario compilare il sistema di pianificazione del trattamento (TPS) che sulla base dei processi fisici e delle caratteristiche del paziente delinea un metodo per avviare la terapia.

Il TPS non è ancora completo al giorno d'oggi poiché non tutti i processi fisici di interazione del fascio con il bersaglio vengono presi in considerazione. Di fatti, il profilo di dose non considera eventuali interazioni nucleari tra il fascio e il materiale non solo nella fase di arresto, dove viene a crearsi la “coda” dopo il picco di Bragg (come spiegato in Paragrafo 1.4.1) ma anche durante l'intero percorso; questo problema diventa importante con particelle più pesanti del protone, come il carbonio o l'ossigeno perché causa l'attenuazione del fascio principale e la formazione di frammenti secondari che possono interagire a loro volta creando danni incontrollati.

La sopracitata non completa conoscenza dei processi fisici che interessano direttamente il fascio proiettile portano a fissare un valore medio per l'RBE del valore di 1.1 [19], delineando un TPS solo parziale.

Inoltre, facendo riferimento a Figura 1.19, si nota come l'interazione nucleare negli strati più superficiali avvenga con una frequenza di $1/8$, per poi scendere a $1/40$ in prossimità del Picco di Bragg: questo implica che il suo contributo, durante il percorso del fascio, non può essere trascurato.

Per ovviare a questa mancanza l'INFN ha approvato l'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target), con l'obiettivo di studiare i processi di frammentazione sia del proiettile che del bersaglio che caratterizzano l'adroterapia al fine di migliorare il sistema di pianificazione dei trattamenti. Tale esperimento viene ampiamente descritto in Capitolo 2.

Capitolo 2

Esperimento FOOT

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target) è un progetto supportato dall' INFN con la collaborazione dei laboratori italiani del CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) e del TIFPA (Trento Institute for Fundamentals Physics Applications) e di centri internazionali come il GSI (Società per la ricerca sugli ioni pesanti) e HIT (Heidelberg Ion-Beam Therapy Center).

Esso nasce con l'obiettivo di misurare la sezione d'urto di frammenti nucleari in seguito all'interazione di protoni o ioni (tra cui carbonio e ossigeno) con tessuto organico per sopperire alla mancanza di dati sperimentali nell'intervallo di energie di applicazione terapeutica (50-250 MeV per protoni e 50-400 MeV/u per ioni carbonio). In Figura 2.1 è illustrata come esempio la percentuale di particelle che si creano durante l'interazione di fasci di ossigeno in acqua.

Le misure saranno necessarie per determinare un valore di RBE dipendente sia dal LET che dalla profondità di tessuto raggiunta in modo da poter definire univocamente un sistema di pianificazione del trattamento (TPS), un software che determina come gestire in adroterapia la dose prescritta da somministrare al paziente.

Al giorno d'oggi sono stati realizzati esperimenti sulla frammentazione di protoni o di ioni nucleari che sono incompleti o limitati a piccoli range energetici, da cui non emerge una conoscenza esaustiva del fenomeno [20] [21]. Nonostante ciò, dagli studi effettuati sui protoni viene raccomandato un valore costante di RBE di 1.1 [19] che può portare a una sovrastima o sottostima della dose da somministrare nella regione di tessuti sani in adroterapia.

I risultati sulle sezioni d'urto differenziali del progetto FOOT saranno quindi fondamentali per migliorare l'attuale TPS e rendere la terapia sul paziente

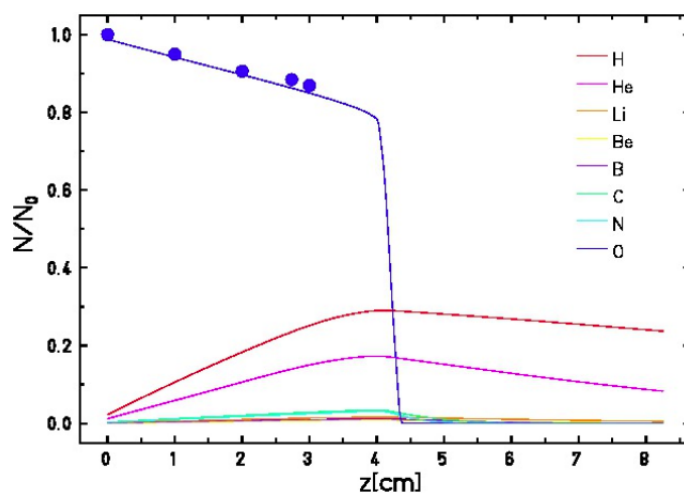


Figura 2.1: Percentuale di frammenti secondari a seguito dell'interazione di ^{16}O con l'acqua in funzione della profondità a 160 MeV/u

Fragment	E (MeV)	LET (keV/ μm)	Range (μm)
^{15}O	1.0	983	2.3
^{15}N	1.0	925	2.5
^{14}N	2.0	1137	3.6
^{13}C	3.0	951	5.4
^{12}C	3.8	912	6.2
^{11}C	4.6	878	7.0
^{10}B	5.4	643	9.9
^6Li	6.8	215	26.7
^4He	6.0	77	48.5
^3He	4.7	89	38.8
^2H	2.5	14	68.9

Figura 2.2: Tabella riassuntiva dei range medi di alcuni nuclidi

più efficace [22].

2.1 Caratteristiche e tecniche utilizzate

L'apparato di FOOT è stato realizzato tenendo in considerazione richieste peculiari, di carattere pratico e scientifico. Al fine di un facile trasporto dell'apparato nei centri di ricerca e trattamento, le sue dimensioni sono limitate mentre per ottenere i risultati richiesti è necessario raggiungere i seguenti livelli di precisione:

- sezione d'urto dei frammenti nucleari con una incertezza massima del $\sim 5\%$
- risoluzione energetica della sezione d'urto differenziale di $\sim 1\text{MeV}/u$
- identificazione della carica elettrica del frammento con precisione del $2\% - 3\%$
- identificazione del numero di massa del frammento con precisione minore del 5%

Oltre all'adroterapia, un ambito di interesse dell'esperimento FOOT è la radioprotezione nello spazio: la NASA e altre agenzie spaziali hanno avviato studi sui rischi delle radiazioni nello spazio a seguito di lunghi periodi di esposizione a raggi cosmici. I dati sulla frammentazione forniti da FOOT saranno utili per eventuali sistemi di protezione sia per l'equipaggio che per l'elettronica delle navicelle spaziali [23].

L'interazione tra un protone e un elemento del tessuto organico, come ^{12}C o ^{16}O è tale da frammentarlo e creare frammenti nucleari con un range dell'ordine di qualche decina di μm (vedi Figura 2.2). Per tale motivo, un'identificazione di queste particelle da parte di rivelatori è alquanto difficile poiché si arrestano all'interno del bersaglio (tessuto di provenienza). Per far fronte a questa difficoltà, FOOT sfrutta la tecnica della cinematica inversa che si basa sulla simmetria spaziale del sistema. La sezione d'urto è un'invariante relativistica rispetto al cambio di sistema di riferimento: questo significa che il fenomeno fisico porta agli stessi risultati sia che il fascio proiettile venga accelerato sul bersaglio (*proiettile* \rightarrow *bersaglio*) che nel caso inverso (*proiettile* \leftarrow *bersaglio*) a patto che l'energia per nucleo e proiettili sia la stessa. Per tale motivo, anziché bombardare un target di Carbonio ^{12}C o Ossigeno ^{16}O con un protone, viene accelerato un fascio proiettile di ioni

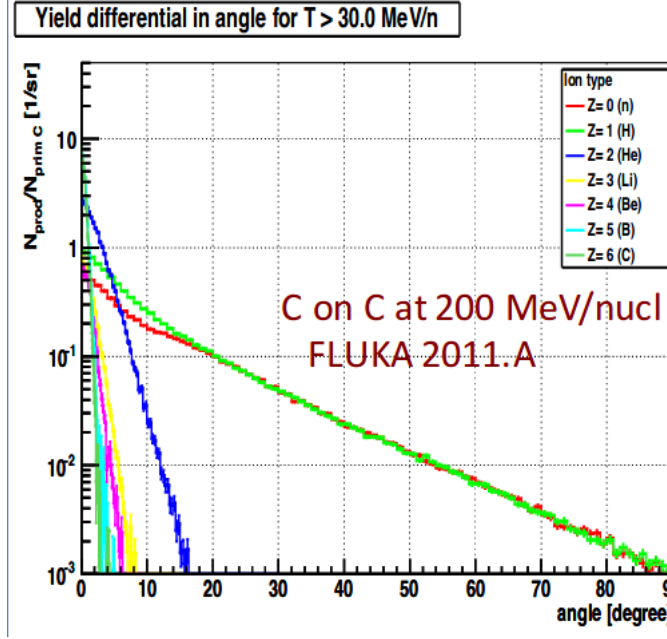


Figura 2.3: Distribuzione angolare di frammenti secondari creatisi dalla collisione di C su C a 200 MeV/u

carbonio ^{12}C su un bersaglio di idrogeno H. Alle misure ottenute viene poi applicato un boost inverso in modo tale da tornare nel sistema di riferimento convenzionale in cui il proiettile è costituito da atomi di idrogeno.

Un target di soli atomi di idrogeno che in natura si trova allo stato gassoso comporta una probabilità di interazione molto bassa per cui si è deciso di utilizzare due lamine affiancate, rispettivamente di carbonio C e di polietilene C_2H_4 come bersaglio e ottenere la sezione d'urto per differenza:

$$\sigma_H = \frac{\sigma_{\text{C}_2\text{H}_4} - 2\sigma_C}{4} \quad (2.1)$$

Da simulazioni si evince inoltre che la distribuzione angolare dei frammenti prodotti è tale per cui i frammenti più pesanti ($Z > 2$) hanno un angolo di diffusione massimo di circa 10° , mentre quelli leggeri sono emessi su tutto l'angolo solido (vedi Figura 2.3).

Per le necessità tecniche e pratiche riportante in precedenza, si è quindi deciso di procedere nel modo seguente: un apparato con un angolo di semiapertura di 10° è finalizzato alla misurazione dei frammenti pesanti mentre uno con un angolo di semiapertura maggiore (attorno ai 70°) rivelerà i frammenti leggeri. Le loro proprietà e caratteristiche sono riportate nei seguenti paragrafi.

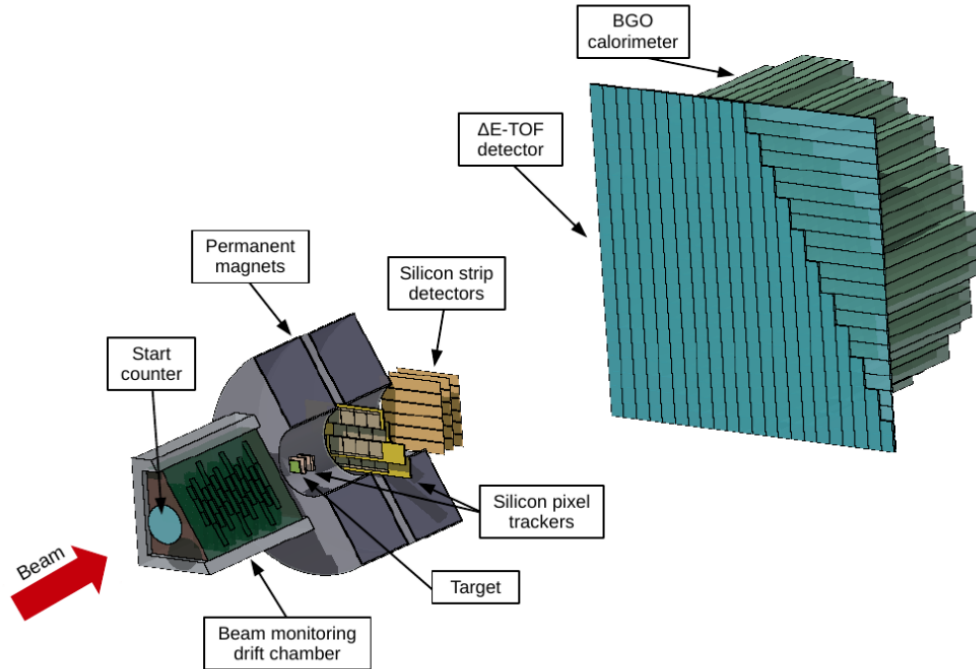


Figura 2.4: Rappresentazione 3D dell'apparato FOOT per frammenti pesanti

2.2 Apparato per frammenti pesanti

L'apparato di FOOT per frammenti pesanti è stato realizzato con lo scopo di ottenere misure molto precise (vedi Paragrafo 2.1) nonostante le dimensioni limitate, necessarie per la trasportabilità. Per attenuare fenomeni di frammentazione secondaria che potrebbero inficiare i risultati dell'esperimento, lo spessore del bersaglio è ridotto a 2 mm e la probabilità di interazione con esso è circa $\sim 10^{-2}$. L'apparato è costituito da rivelatori che trasformano la ionizzazione o l'eccitazione del materiale di cui sono composti in segnali elettronici, da cui è possibile ottenere dati sulle grandezze desiderate, quali la traiettoria, l'energia cinetica, il tempo di volo *TOF*, l'impulso e lo Stopping Power dei frammenti.

La struttura è suddivisa in tre regioni: la parte antecedente e contenente il bersaglio, la parte centrale contenente il tracciatore per la misura della traiettoria e dei momenti e la parte finale in cui si misurano l'energia cinetica e le energie depositate (vedi Figura 2.4).

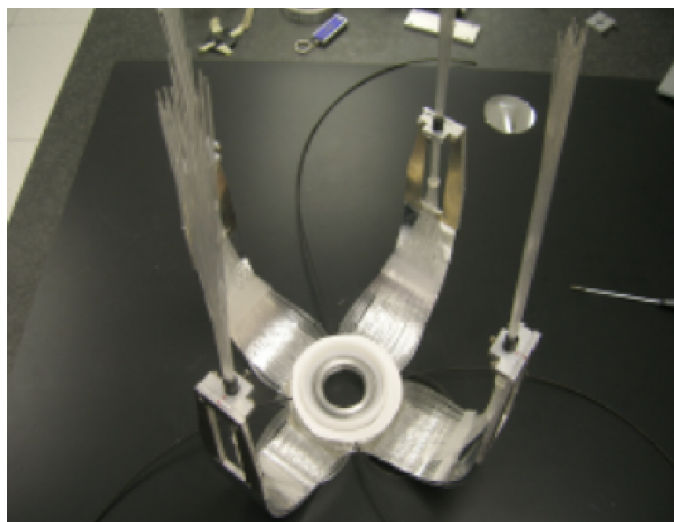


Figura 2.5: Start Counter con 4 fasci di 40 fili di fibra ottica ciascuno

2.2.1 Zona pre-target

Nella regione antecedente il bersaglio, il fascio attraversa lo Start Counter che ne rivela il passaggio e avvia la misura del tempo di volo; viene poi tracciato in una camera a deriva (*Drift Chamber*) in cui si misurano la sua direzione e posizione e infine raggiunge il bersaglio.

Lo Start Counter (SC) è costituito da uno scintillatore a disco EJ-228 [24] con un raggio di 26 mm e spesso $250\ \mu\text{m}$, disposto 20–30 cm prima del bersaglio (vedi figura 2.5). Questi parametri spaziali sono stati scelti in modo tale da ridurre al minimo eventuali processi di frammentazione nella regione pre-target (meno del 1%). Quando lo scintillatore viene attraversato dal fascio, l'interazione con tale materiale genera emissione di luce. I fotoni così prodotti vengono trasportati da 160 canali di fibra ottica distribuiti in quattro fasci verso tubi fotomoltiplicatori PMT Hamamatsu H10721-210 [25]. Il fotocatodo converte i fotoni in elettroni (*fotoelettroni*), poi una serie di dinodi moltiplicano il segnale fino all'anodo. L'efficienza quantica, ovvero il rapporto di fotoni assorbiti rispetto a quelli prodotti, è del 40%.

Analisi sperimentali hanno mostrato un'efficienza, ovvero una probabilità che il rivelatore registri una radiazione che vi incide, prossima all'unità [26] e una risoluzione temporale di 100 ps. Attualmente un nuovo Start Counter è stato realizzato con l'utilizzo di Silicon Photomultiplier che permettono una maggiore precisione e risoluzione temporale (65 ps).

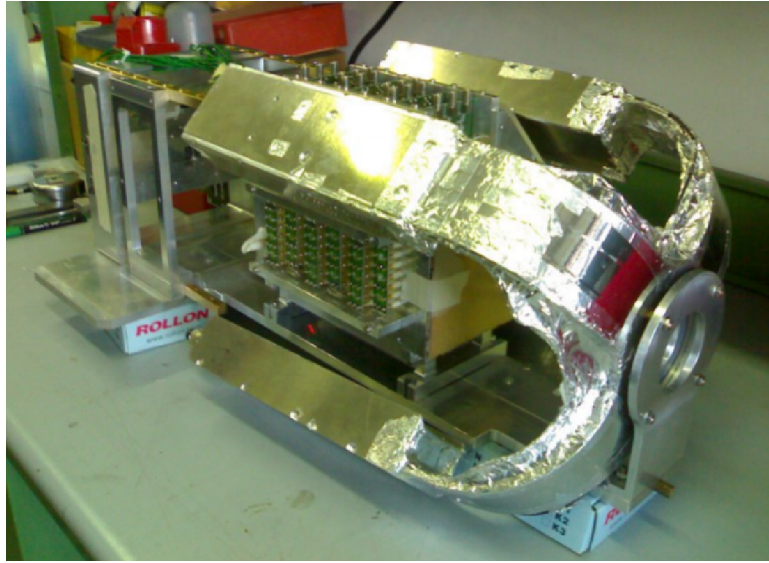


Figura 2.6: Istantanea dello SC e del Beam Monitor

Il Beam Monitor (BM) è una camera di ionizzazione a deriva costituita da 12 strati di fili anodici, ciascuno di essi composto da tre celle a deriva. Queste ultime hanno dimensioni rettangolari di 16×10 mm, con il lato lungo ortogonale al fascio e sono posizionate sfalsate di mezza cella in modo tale da risolvere eventuali problemi di ambiguità spaziale. Il passaggio delle particelle del fascio genera nel gas della camera ioni positivi ed elettroni; questi ultimi si avvicinano al filo anodico più vicino generando un impulso positivo, mentre in quelli adiacenti se ne generano di negativi. I segnali sono poi raccolti e mandati ad un codice di ricostruzione per la definizione della direzione del fascio.

È stata misurata un'efficienza vicina ad 1 per fasci di ioni carbonio e una risoluzione spaziale, ovvero la precisione con cui viene localizzato il passaggio della particella nello spazio, di $140 \mu\text{m}$ [27]. Il Beam Monitor ha inoltre un tempo di lettura del μs che assicura che tracce appartenenti a eventi diversi non siano mischiate. In Figura 2.6 viene riportato l'apparato costituito dallo Start Counter e dal Beam Monitor.

Il bersaglio è costituito da due placche consecutive di C e C_2H_4 di spessore 2 mm.

2.2.2 Tracciatore

Il sistema di tracciamento è formato da uno spettrometro magnetico che consiste di due magneti permanenti e tre rivelatori al silicio: il *Vertex Tracker*, l'*Inner Tracker* e il *Micro Strip Detector*. L'obiettivo è quello di ricostruire la traiettoria dei frammenti e di misurare il loro impulso.

Il rivelatore a microstrip è costituito da uno strato di silicio di tipo n su cui sono impiantate strip di tipo p^+ su un lato e un elettrodo di tipo n^+ sull'altro. All'interno del semiconduttore il passaggio di particelle ionizzanti crea coppie elettrone-lacuna che vengono raccolte e moltiplicate fornendo un punto (hit) quando passa una particella, necessario per la ricostruzione della traiettoria.

La geometria e il materiale dello spettrometro magnetico sono stati decisi tenendo conto di due fattori: la portabilità di rivelazione (efficienza) e la risoluzione della quantità di moto a qualche percentuale, necessarie per la ricostruzione delle masse atomiche.

Si è optato per magneti permanenti costituiti da 12 pezzi ognuno con una geometria cilindrica di tipo Halbach [28] con un foro attorno all'asse centrale in cui il campo magnetico è uniforme (vedi Figure 2.7 e 2.8). Da simulazioni diverse (2D con "Pandira" e 3D con "OPERA") emerge che con un'apertura interna di 7 cm e uno spessore di 3.5 cm si ottiene un campo magnetico lungo l'asse del magnete di 0.6 T, che può essere incrementato a 0.9 T con uno spessore del magnete di 9 cm. Per il materiale è stato scelto il SmCo (Samarium-Cobalto) che risulta molto robusto e poco sensibile alla radiazione.

Lo spettrometro magnetico sfrutta le proprietà del campo magnetico per deflettere in modo opportuno le particelle cariche del fascio. È poi possibile misurarne le proprietà con i rivelatori, posti agli estremi e tra i due magneti permanenti. All'interno dei magneti è presente solo la forza di Lorentz \vec{F} dovuta al campo magnetico \vec{B} uniforme:

$$\vec{F} = q\vec{v} \wedge \vec{B}$$

dove q e \vec{v} sono la carica e la velocità della particella. Tale forza viene eguagliata alla forza centripeta

$$\vec{F} = \frac{mv^2}{r}\hat{r}$$

da cui si ricava il raggio di curvatura della traiettoria:

$$r = \frac{mv}{qB} \quad (2.2)$$

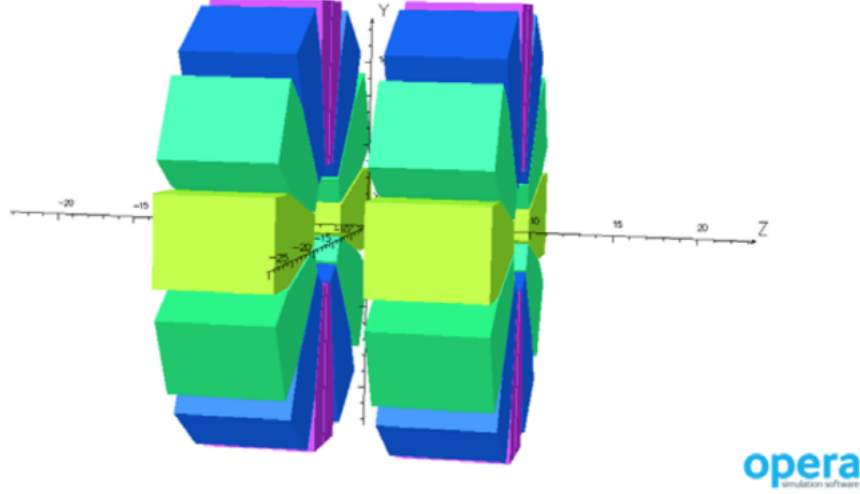


Figura 2.7: Rappresentazione di un magnete secondo la geometria Halbach di 12 placche di 6 cm di spessore e 14 cm di profondità

Poiché la massa m , la carica q , il campo magnetico B sono fissati e il modulo della velocità è costante perché dipendente da una forza centripeta, il raggio di curvatura è costante. Dall' Equazione 2.2 si ricava l'impulso, il cui modulo è:

$$|\vec{p}| = m|\vec{v}| = qr|\vec{B}|$$

L'angolo di deflessione della particella nell'ipotesi che la lunghezza dei segmenti L sia molto inferiore al raggio di curvatura r :

$$\theta = \frac{L}{r} = L \frac{qB}{mv}$$

da cui si può ricavare la risoluzione:

$$\frac{\sigma_p}{p} = \frac{\sigma_\theta}{\theta}$$

Per determinare θ si necessita di almeno quattro punti, due prima e due dopo i magneti.

Il rivelatore posto all'ingresso del magnete è il *Vertex* (VTX), costituito da quattro strati di sensori. Questi usano come elemento sensibile un chip M28 [29] della famiglia CMOS Monolithic Active Pixel Sensor (MAPS) di dimensioni 20.22 mm x 22.71 mm. Ogni sensore è costituito da una matrice di 928 x 960 pixel di spessore 20.7 μm , in cui ogni pixel ha un proprio amplificatore e circuito di misura di corrente o voltaggio. Lo spessore dei sensori

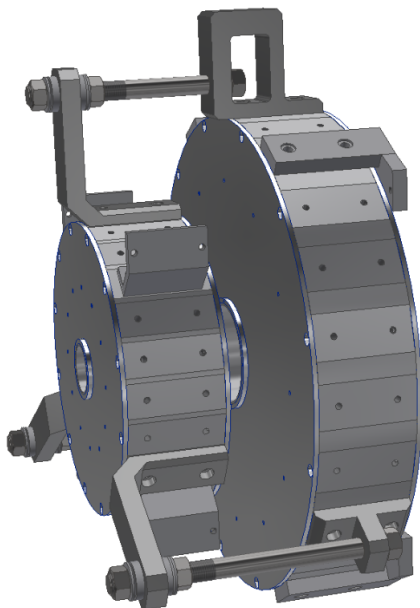


Figura 2.8: Rappresentazione 3D dei magneti utilizzati nell'apparato FOOT

è tale da minimizzare lo scattering multiplo mentre la disposizione garantisce una copertura angolare dei frammenti prodotti di 40° . La struttura trae ispirazione da quella utilizzata nel precedente esperimento FIRST [30] (vedi Figura 2.9).

Tra i due magneti permanenti è inserito l'*Inner tracker* (INN), costituito da due piani di sensori di Pixel di Silicio che coprono una superficie di $2 \times 2 \text{ cm}^2$ ciascuno (vedi Figura 2.10). Ogni sensore *M28* ha uno spessore di $50 \mu\text{m}$ e una distanza di $30 \mu\text{m}$ tra uno e l'altro al fine di minimizzare le interazioni con il fascio proiettile. Essi sono posti su diversi strati di una pellicola di poliammide (Kapton) di circa $100 \mu\text{m}$ in cui nella parte inferiore c'è spazio per una fila di connettori metallici. Ogni faccia di un piano prevede due moduli di 4 sensori ciascuno di spessore $100 \mu\text{m}$. I piani sono sfalsati per limitare il più possibile la presenza di zone morte, aree in cui non è possibile la misurazione. Le performance sono confrontabili al VTX, ma naturalmente leggermente peggiori per la maggiore area coperta e il minor numero di strati sensibili di silicio (due anziché quattro).

L'ultimo rivelatore della regione centrale è il *Microstrip Silicon Detector* (MSD), un rivelatore a Strip di Silicio. Esso è posizionato a valle del secondo magnete e ha un'estensione di $9 \times 9 \text{ cm}^2$ (vedi Figura 2.11); comprende tre

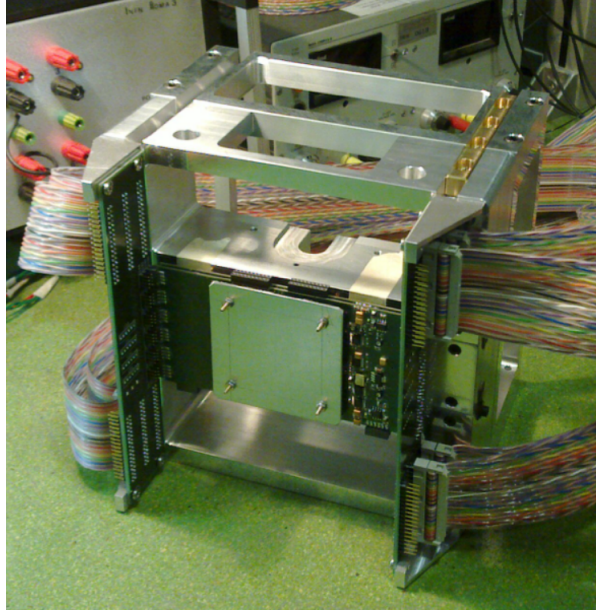


Figura 2.9: Istantanea del vertex tracker del precedente esperimento FIRST

piani di silicio di spessore di $150\ \mu\text{m}$, separati da una distanza di 2 cm uno dall'altro. Come supporto, ogni piano è costituito da due strati di silicone di spessore $70\ \mu\text{m}$ incollati insieme con uno strato biadesivo Kapton di $30\ \mu\text{m}$. Al fine di ottenere una risoluzione spaziale di $35\ \mu\text{m}$ e un'apertura spaziale di almeno 10° si utilizzano un totale di 1440 strips per piano distanti fra loro (dal centro di una al centro dell'altra) $125\ \mu\text{m}$.

2.2.3 Parte finale

La regione finale è formata da due strati sottili di scintillatori plastici, con l'obiettivo di misurare il tempo di volo (TOF) e lo Stopping Power dei frammenti, a cui segue un calorimetro formato da cristalli di scintillatore inorganico con la funzione di misurare l'energia cinetica dei frammenti prima che si arrestino completamente al suo interno.

Il rivelatore è costituito da due strati ortogonali di 20 barre di scintillatori plastici con uno spessore di 3 mm, una lunghezza di 40 cm e una larghezza di 2 cm ciascuno, per un'area totale di $40 \times 40\ \text{cm}^2$ (vedi Figura 2.12). La scelta dello spessore è tale da minimizzare processi di ri-frammentazione all'interno del rivelatore, anche se spessori maggiori avrebbero comportato un incremento della risoluzione sia per il *TOF* che per lo Stopping Power. Le

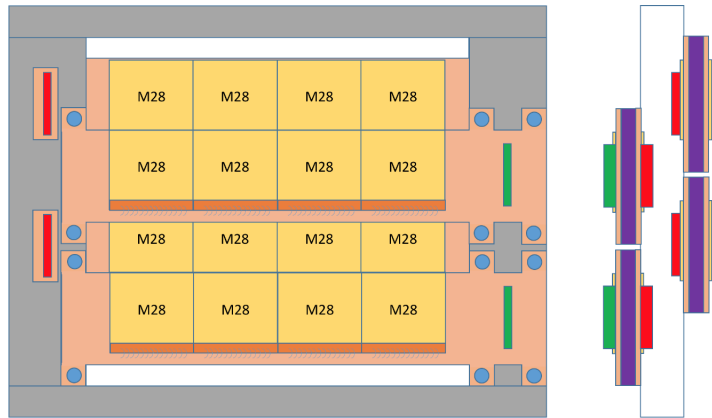


Figura 2.10: Schematizzazione dell'assetto dell'Inner Tracker

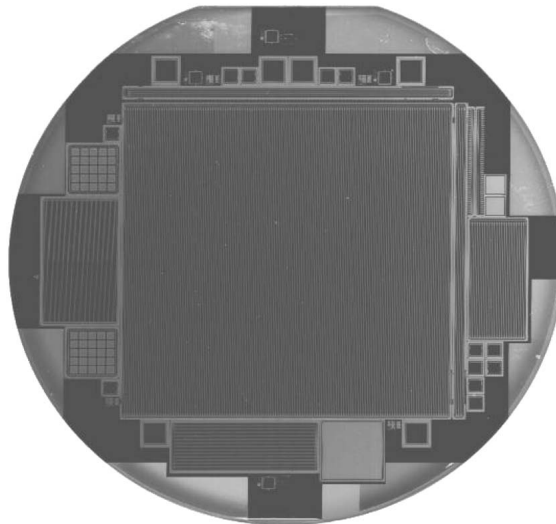


Figura 2.11: Wafer con un modulo di strip $9 \times 9 \text{ cm}^2$

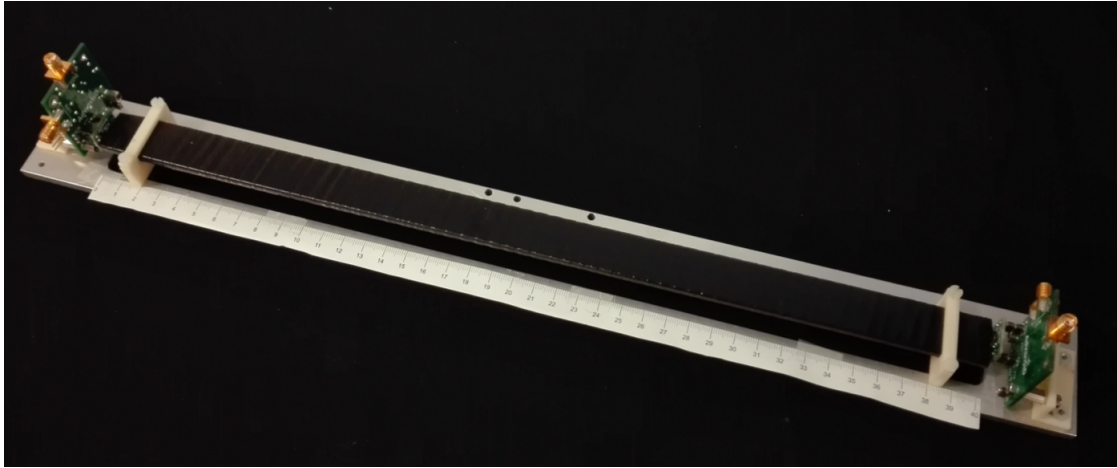


Figura 2.12: Prototipo di una barra di materiale scintillatore del detector

particelle cariche eccitano gli atomi dello scintillatore, il quale si diseccita rilasciando energia sotto forma di luce. Le barre del rivelatore sono avvolte in un foglio di alluminio che guida i fotoni verso i fotorivelatori SiPMs (*Silicon Photo Multipliers*), ciascuno con un'efficienza quantica del 43%.

Il calorimetro è costituito da 350 cristalli BGO $Bi_4(GeO_3)_4$, germanato di bismuto) di area trasversa di $2 \times 2 \text{ cm}^2$ e lunghezza 24 cm che si estendono per una superficie circolare di 20 cm di raggio, al fine di coprire un angolo di apertura di 10° a 100 cm di distanza dal bersaglio (vedi Figura 2.13). Esso è un rivelatore che assorbe totalmente l'energia della particella che lo attraversa e fornisce un segnale elettronico proporzionale ad essa. La particella arresta quindi il suo moto ed è questo il motivo per cui tale rivelatore viene inserito alla fine dell'apparato. Il calorimetro misura l'energia prodotta dalla ionizzazione di particelle cariche: eventuali neutroni che si formano da processi di frammentazione possono fuoriuscire dal calorimetro senza interagire e questo causa una sottostima dell'energia totale.

2.3 Apparato per frammenti leggeri

L'apparato realizzato per misurare i frammenti più leggeri (con $Z \leq 3$) è costituito da un'area pre-target identica a quella precedentemente trattata, ovvero formata dallo Start Counter e dal Beam Monitor, a cui segue uno spettrometro a emulsione che cattura particelle con un angolo di deflessione rispetto alla direzione del fascio principale superiore ai 70° (vedi Figure 2.14

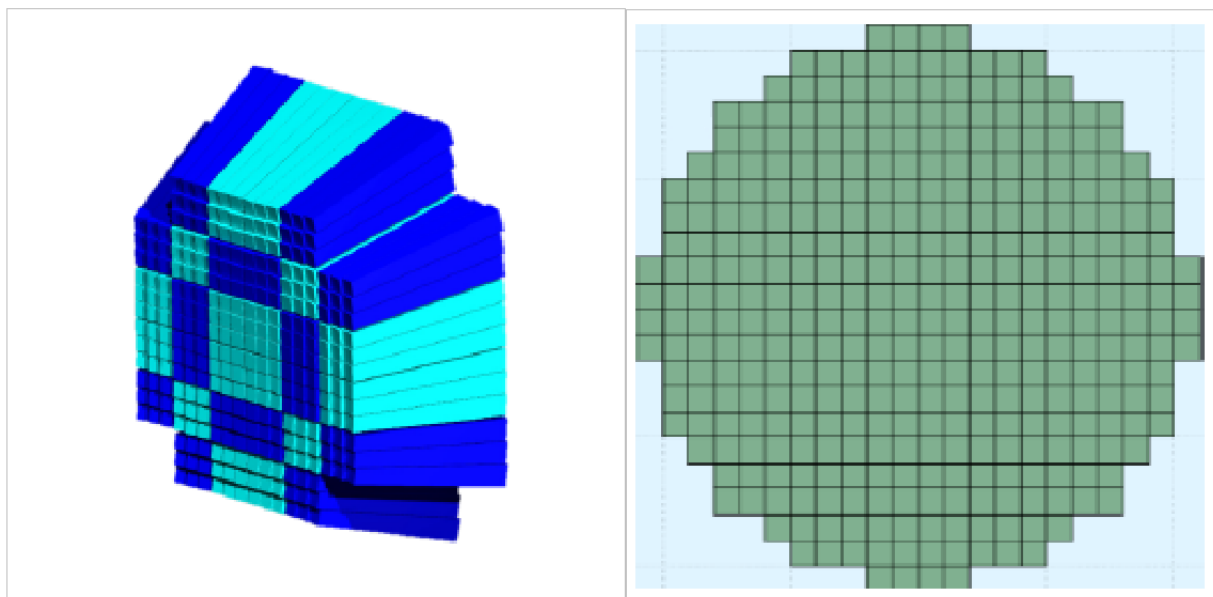


Figura 2.13: Rappresentazione 3D del calorimetro e sezione frontale

e 2.15).

Esso è realizzato in modo tale da comprendere sia il bersaglio che i rivelatori e, date le sue caratteristiche, non necessita di alimentazione né di lettura elettronica [31]. Infatti, consiste in una serie di strati di pellicole ad emulsione nucleare che, quando attraversate dalla particella, ne registrano il passaggio.

Le emulsioni sono formate da una gelatina organica in cui sono immersi cristalli di bromuro di argento AgBr . Se la pellicola di emulsione nucleare reagisce con la particella carica al passaggio, si liberano coppie di elettrone-lacuna nel cristallo; gli elettroni vengono intrappolati nelle imperfezioni del reticolo cristallino, dette *centri di immagine latente*, dove vengono attirati gli ioni di Ag^+ : questi acquisiscono l'elettrone e formano un atomo di argento neutro Ag . Attraverso il processo chimico noto come “sviluppo”, vengono inviati altri elettroni alla pellicola e in prossimità dei centri di immagine latente altri ioni di argento accettano l'elettrone, portando alla formazione di “grani” di atomi di Ag di $0.6 \mu\text{m}$ di raggio. Nell'esperimento FOOT ogni emulsione viene scansionata da un sistema automatico e un software elabora le immagini acquisite riconoscendo i cluster di Ag in ciascuna di esse. Una successione di granuli allineati in lastre diverse ricostruisce la traccia totale. La pellicola ad emulsione di FOOT è costituita da una base di plastica di $200 \mu\text{m}$ compresa tra due strati sensibili di gel di $50 \mu\text{m}$, al cui interno sono

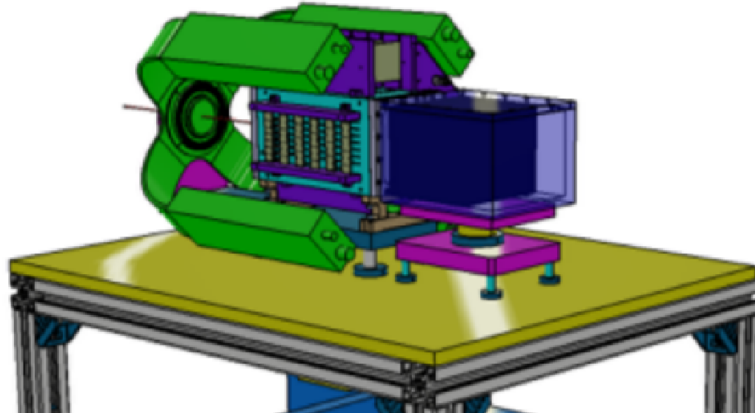


Figura 2.14: Rappresentazione 3D dell'apparato

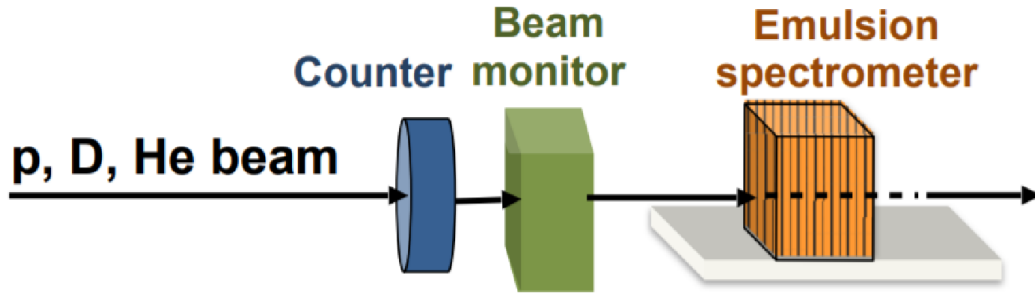


Figura 2.15: Schematizzazione dell'apparato per frammenti leggeri

presenti cristalli di AgBr di $0.2 \mu\text{m}$ di diametro.

La camera si suddivide in tre sezioni di composizione e con obiettivi diversi (vedi Figura 2.16).

Il *bersaglio* è costituito da diversi strati di carbonio C e etilene C_2H_4 alternati da pellicole di emulsione di spessore $300 \mu\text{m}$. Il fascio principale interagisce con le celle organiche e origina i frammenti secondari mentre gli strati di emulsione ricostruiscono il punto di collisione e le tracce con risoluzione micrometrica. La lunghezza, di 30 mm , è tale per cui almeno il 20% di ioni carbonio (fascio proiettile) colpisca le celle di carbonio (bersaglio) [32].

Il *rivelatore ionizzante* è composto da celle elementari contenenti 3 pellicole di emulsione ciascuna al fine di identificare la carica dei frammenti. Per massimizzare le prestazioni di emulsione vengono adottate diverse tecniche che trattano la pellicola, tra cui applicare certe condizioni di umidità e temperatura (*refreshing*). Da questi processi si ottengono delle variabili da cui si

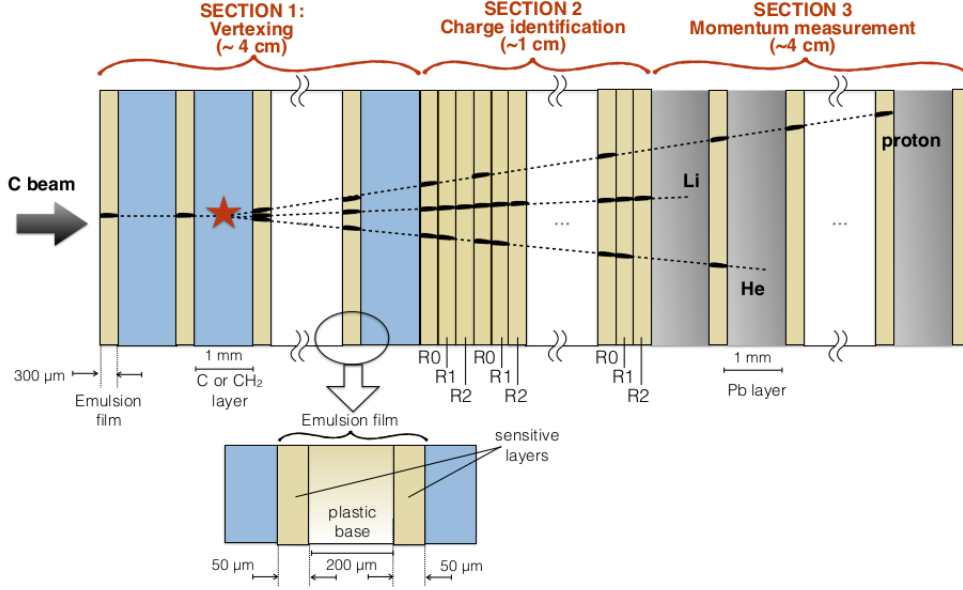


Figura 2.16: Schematizzazione dello spettrometro ad emulsione di FOOT

può determinare la carica dei frammenti [33]. Al fine di ottenere dei risultati con un'accuratezza di almeno 3σ , il rivelatore deve avere una lunghezza di almeno 8.1 mm corrispondenti a 9 celle elementari.

Il *rivelatore di traccia* è costituito da pellicole di emulsione di $300\ \mu\text{m}$ di spessore intervallati da un materiale passivo di 1 mm ed è finalizzato alla misurazione del momento dei frammenti. Una prima tecnica consiste nel misurare il momento a partire dal range, ovvero dalla distanza percorsa dal frammento prima di arrestarsi (vedi Paragrafo 1.4.1) a cui l'energia cinetica è correlata mentre una seconda tiene conto del metodo *Multiple Coulomb Scattering* (MCS), in accordo con la seguente formula:

$$p(\text{MeV}/c) = \frac{13.6}{\beta\delta\theta_{(\text{mrad})}} \sqrt{\frac{x}{X_0}} \quad (2.3)$$

dove p è il momento della particella, β la sua velocità, x la distanza attraversata, X_0 la lunghezza di radiazione nel materiale e $\delta\theta$ la deviazione dell'inclinazione delle traccia nel percorso. Usando entrambi i metodi è possibile determinare anche la massa dei frammenti.

Capitolo 3

Identificazione dei frammenti

La sezione d'urto delle particelle prodotte dalla frammentazione nucleare si ottiene a partire dalla loro identificazione. L'analisi discussa in questo capitolo ha come scopo la ricostruzione del numero atomico z e del numero di massa A dei frammenti a partire dalle grandezze che possono essere misurate in FOOT.

I dati utilizzati sono stati elaborati mediante una simulazione Montecarlo in cui ogni evento è il risultato dell'interazione di un fascio incidente di ioni ^{16}O di energia di 200 MeV/u con un bersaglio fisso di C_2H_4 di 2 mm di spessore.

3.1 Risoluzione dei rivelatori

Le grandezze utilizzate per l'identificazione del frammento sono: la quantità di moto p ricavata dal tracciatore, il tempo di volo TOF , l'energia depositata nello scintillatore plastico ΔE_{scint} e l'energia assorbita dal calorimetro ΔE_{cal} . I valori che si ottengono con la simulazione si scostano da quelli sperimentali perché non considerano la risoluzione finita del rivelatore. Per sopperire a questa mancanza, si applica alle quantità generate un'alterazione gaussiana (*smearing*), ovvero il valore di ogni osservabile viene modificato secondo una distribuzione gaussiana che tiene conto della risoluzione dei rivelatori.

Le risoluzioni sul TOF e sull'energia ΔE_{scint} sono state ottenute da analisi durante i test del fascio; la prima risulta in funzione della carica del frammento z , con un valore percentuale tra 1.8% e 2.1%, mentre la seconda è in funzione dell'energia rilasciata ed è limitata ad un range di 3-10 % (vedi

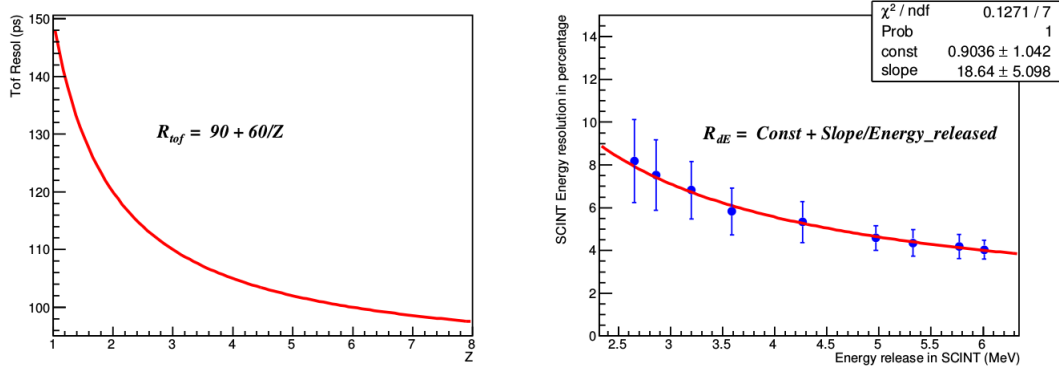


Figura 3.1: Andamento della risoluzione del TOF (sinistra) e dell'energia depositata sullo scintillatore plastico (destra)

Figura 3.1). La risoluzione della quantità di moto p è stata valutata essere del 3.7% costante per tutto l'intervallo di impulso, mentre quella dell'energia assorbita dal calorimetro ΔE_{cal} è stata valutata al 1.5% anch'essa costante in tutto l'intervallo energetico.

L'analisi si è focalizzata selezionando i frammenti maggiormente prodotti che hanno attraversato l'intero apparato, uno per ogni numero atomico da $z=1$ a $z=8$: 1H , 4He , 7Li , 9Be , ^{11}B , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O . Nei seguenti paragrafi vengono trattati i metodi utilizzati per l'identificazione di z e A a cui seguono analisi sulla loro risoluzione.

3.2 Misurazione della carica z del frammento

La carica z di un frammento nucleare può essere ricavata dalla formula di Bethe-Bloch (vedi Paragrafo 1.4.1), da cui si evince che z è in funzione della velocità del frammento e della frazione di energia depositata nel mezzo attraversato. Nell'esperimento FOOT queste grandezze sono fornite dallo scintillatore plastico descritto nel Paragrafo 2.2.3. In particolare, la velocità βc viene calcolata partendo dalla lunghezza della traccia L e dal tempo di volo (TOF) impiegato dalla particella per giungere sino allo scintillatore:

$$\beta c = \frac{L}{TOF} \quad (3.1)$$

Frammento	1H	4He	7Li	9Be
z	1	2	3	4
z ricostruita	1.03 ± 0.06	2.05 ± 0.08	3.07 ± 0.10	4.10 ± 0.12

Frammento	^{11}B	^{12}C	^{14}N	^{16}O
z	5	6	7	8
z ricostruita	5.13 ± 0.14	6.17 ± 0.17	7.20 ± 0.19	8.26 ± 0.16

Tabella 3.1: Valori di z degli isotopi studiati. L'errore associato al valore medio ricostruito è la σ di un fit gaussiano.

mentre come energia si utilizza l'energia ΔE_{scint} assorbita dal rivelatore di spessore Δx . In base a quanto detto, z si ricava dalla seguente relazione:

$$z = \sqrt{\frac{\Delta E_{scint}}{\Delta x} \beta^2 k \left[\ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta_2}{I(1 - \beta^2)} - \beta^2\right) \right]^{-1}} \quad (3.2)$$

dove $k = \frac{A}{4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho Z^2}$ dipende dalle proprietà del mezzo e i rimanenti termini sono descritti in Tabella 1.3.

In Figura 3.2 è riportata la determinazione di z per tutti gli 8 frammenti. Il fatto che i picchi corrispondenti ai vari elementi siano ben distinti garantisce una chiara identificazione della carica.

In Tabella 3.1 sono riportati i valori di carica ottenuti per gli otto isotopi studiati; si nota che all'aumentare del numero atomico la risoluzione migliora (dal 5.8% di 1H al 1.9% di ^{16}O). Al momento il valore ottenuto risulta sistematicamente spostato di circa 1 deviazione standard rispetto al valore atteso, fenomeno che è attualmente oggetto di studio.

Un miglioramento nelle misurazioni sarà ottenuto nel prossimo futuro quando sarà utilizzato anche il Micro Strip Detector per lo stesso scopo, di cui al momento non è presente una stima affidabile della sua risoluzione.

Le risoluzioni ottenute permettono una corretta identificazione della carica del frammento nel 99% dei casi.

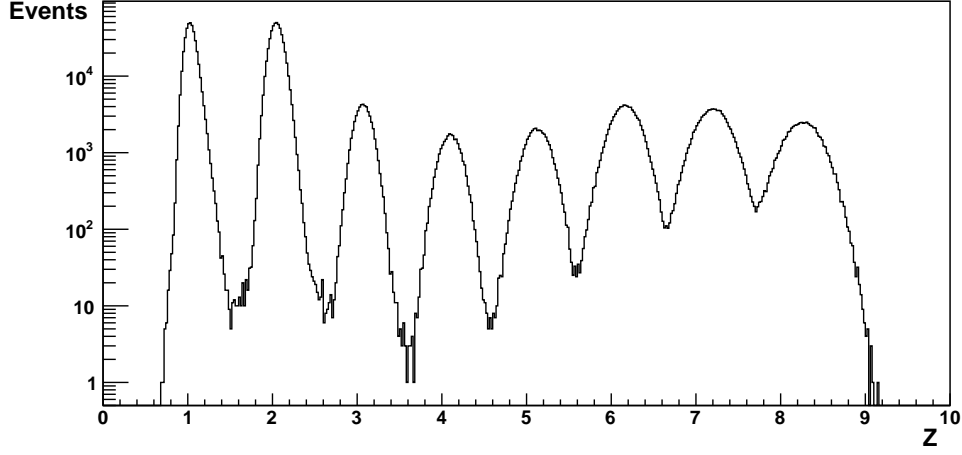


Figura 3.2: Determinazione del numero atomico z dei frammenti

3.3 Misurazione del numero di massa A del frammento

3.3.1 Metodi A_1 , A_2 , A_3 ,

L'esperimento FOOT è ridondante poiché una stessa grandezza può essere ottenuta da diversi rivelatori. Il numero di massa A , ad esempio, può essere ricavato combinando tra loro le grandezze β , p e E_k :

- con β e p determinati dagli scintillatori plastici (per il TOF) e dal sistema di tracciamento

$$A_1 = \frac{p}{U\beta c\gamma} \quad (3.3)$$

- con β e E_k determinati dagli scintillatori plastici (per il TOF) e dal calorimetro

$$A_2 = \frac{E_k}{Uc^2(\gamma - 1)} \quad (3.4)$$

- con p e E_k determinati dal sistema di tracciamento e dal calorimetro

$$A_3 = \frac{p^2c^2 - E_k^2}{2Uc^2E_K} \quad (3.5)$$

dove U è l'unità di massa unificata (~ 931.5 MeV) e $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$ è il fattore di Lorentz.

3.3. MISURAZIONE DEL NUMERO DI MASSA A DEL FRAMMENTO47

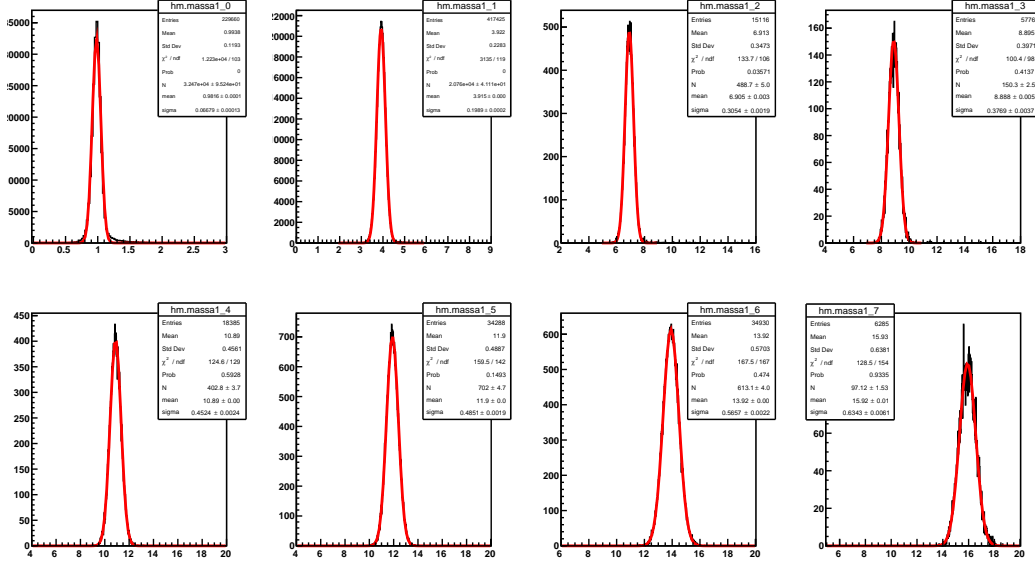
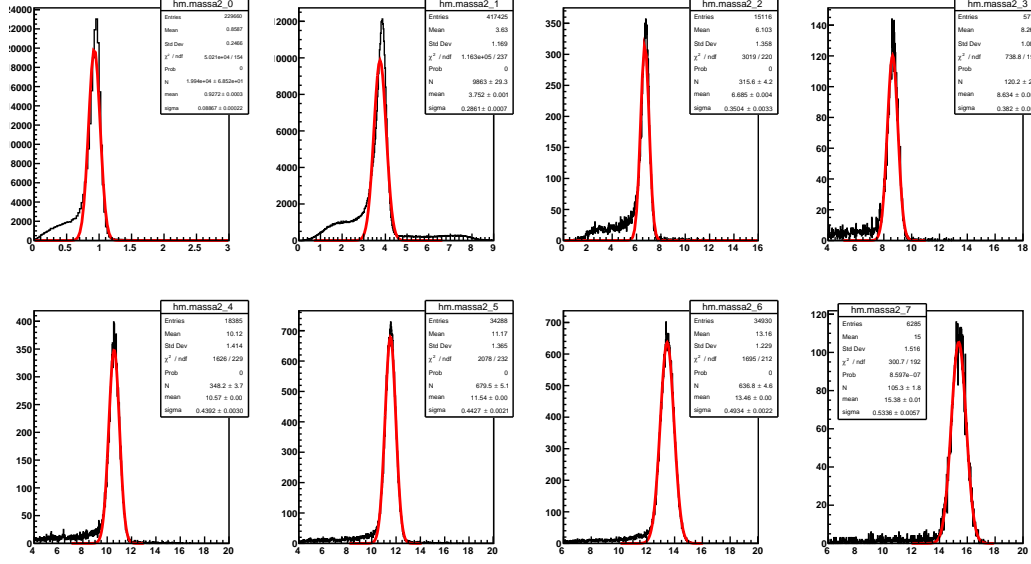
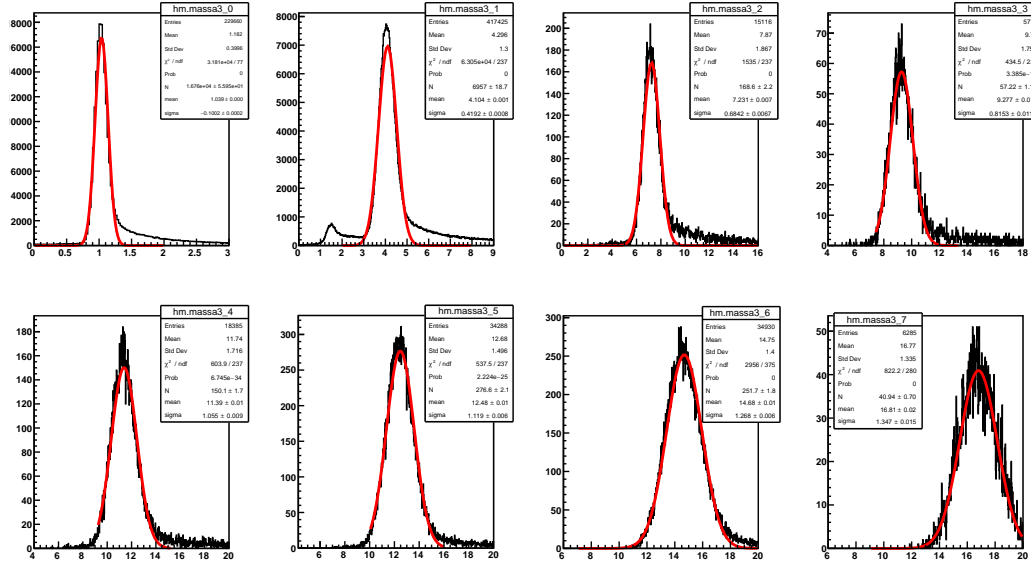


Figura 3.3: Ricostruzione di A con il metodo A_1

Le tre relazioni sono state ottenute partendo dalla definizione relativistica di quadrivettore energia-impulso e sono correlate tra loro perchè presentano delle grandezze fisiche in comune.

In Fig. 3.3, 3.4, 3.5 sono mostrate le distribuzioni di ricostruzione del numero di massa dei frammenti selezionati usando rispettivamente le relazioni A_1 , A_2 e A_3 ; il valore medio del numero di massa e la risoluzione di ogni frammento sono stati ottenuti da un fit gaussiano e riportati in Tabella 3.2. I grafici ottenuti con i metodi A_2 e A_3 presentano una coda per valori rispettivamente inferiori e superiori a quello medio che corrispondono a frammenti mal ricostruiti. Ciò è dovuto al fatto che nell'interazione nucleare tra il frammento e i nuclei del calorimetro si possono creare neutroni che hanno alta probabilità di uscire dal calorimetro senza rilasciare (o rilasciando parzialmente) la loro energia. La risoluzione di A_1 e di A_2 si aggira attorno al 5%, mentre quella di A_3 attorno al 10%. Questo dipende dalle risoluzioni delle singole grandezze e dal fatto che nella formula di A_3 ci sono dei termini al quadrato che di conseguenza aumentano l'errore relativo complessivo di un fattore 2. Il metodo di ricostruzione A_2 per l'isotopo di ${}^4\text{He}$ presenta un ulteriore picco per $1 < A < 2$, fenomeno che è attualmente oggetto di studio.

Figura 3.4: Ricostruzione di A con il metodo A_2 Figura 3.5: Ricostruzione di A con il metodo A_3

3.3. MISURAZIONE DEL NUMERO DI MASSA A DEL FRAMMENTO 49

Frammento	1H	4He	7Li	9Be
A	1	4	7	9
A_1	0.98 ± 0.07	3.92 ± 0.20	6.90 ± 0.31	8.89 ± 0.38
A_2	0.93 ± 0.09	3.75 ± 0.29	6.68 ± 0.35	8.63 ± 0.38
A_3	1.04 ± 0.10	4.10 ± 0.42	7.23 ± 0.67	9.28 ± 0.81

Frammento	^{11}B	^{12}C	^{14}N	^{16}O
A	11	12	14	16
A_1	10.89 ± 0.45	11.90 ± 0.49	13.92 ± 0.57	15.93 ± 0.63
A_2	10.57 ± 0.44	11.54 ± 0.44	13.45 ± 0.49	15.38 ± 0.53
A_3	11.4 ± 1.0	12.5 ± 1.1	14.7 ± 1.3	16.8 ± 1.3

Tabella 3.2: Valori di A degli isotopi studiati. L'errore associato al valore medio ricostruito è la σ di un fit gaussiano.

3.3.2 Metodo del χ^2

Un altro metodo che viene utilizzato per determinare il numero di massa A tiene conto di tutte le grandezze misurate TOF , p , E_k e di tutte quelle ricavate A_1 , A_2 e A_3 e consiste nell'effettuare un fit che minimizzi la seguente funzione di χ^2 :

$$f_{\chi^2} = \left(\frac{TOF - T}{\sigma_{TOF}} \right)^2 + \left(\frac{p - P}{\sigma_p} \right)^2 + \left(\frac{E_k - K}{\sigma_{E_k}} \right)^2 + (A_1 - A, A_2 - A, A_3 - A)(CC^T)^{-1} \begin{pmatrix} A_1 - A \\ A_2 - A \\ A_3 - A \end{pmatrix} \quad (3.6)$$

dove TOF , p , E_k , A_1 , A_2 e A_3 sono le quantità ricostruite, σ_{TOF} , σ_p e σ_{E_k} sono gli errori assoluti, T , P , K e A sono i parametri di output del fit. Le incertezze associate ad A_1 , A_2 e A_3 tengono conto della correlazione di queste misure e sono espresse dalla matrice $(CC^T)^{-1}$, dove C è la matrice di correlazione data da:

$$C = \begin{pmatrix} \frac{\partial A_1}{\partial T} dT & \frac{\partial A_1}{\partial P} dP & 0 \\ \frac{\partial A_2}{\partial T} dT & 0 & \frac{\partial A_2}{\partial K} dK \\ 0 & \frac{\partial A_3}{\partial P} dP & \frac{\partial A_3}{\partial K} dK \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

A tale scopo si è utilizzato l'algoritmo Minuit [34] che, data una funzione con dei parametri liberi (in questo caso l'Equazione 3.6 con T , P , K e A), essa

Frammento	1H	4He	7Li	9Be
A	1	4	7	9
A_{χ^2}	0.96 ± 0.07	3.81 ± 0.28	6.75 ± 0.30	8.70 ± 0.34

Frammento	^{11}B	^{12}C	^{14}N	^{16}O
A	11	12	14	16
A_{χ^2}	10.66 ± 0.40	11.64 ± 0.40	13.59 ± 0.45	15.53 ± 0.48

Tabella 3.3: Valori di A_{χ^2} degli isotopi studiati. L'errore associato al valore medio ricostruito è la σ di un fit gaussiano.

viene adattata in base a una serie di misure fornite (TOF , p , E_k , A_1 , A_2 e A_3). Dopo processi iterativi, l'algoritmo restituisce i valori dei parametri per cui si ha il minimo di χ^2 .

Le distribuzioni di A per gli otto frammenti ottenute con questo metodo sono presentate in Figura 3.6 mentre in Tabella 3.3 sono riportati i valori medi e le rispettive incertezze.

La risoluzione dei frammenti pesanti si aggira attorno al 3-4%, risultato migliore rispetto a quello ottenuto con i metodi di ricostruzione "diretti" A_1 , A_2 e A_3 , ma che non si scosta di molto perchè ha solo due gradi di libertà e non permette eccessive ottimizzazioni.

Come già discusso, la perdita di energia per produzione di neutroni nel calorimetro genera una ricostruzione non corretta del numero di massa A . A tal proposito, il metodo della minimizzazione permette di scartare tutti gli eventi mal ricostruiti effettuando un taglio sul valore di χ^2 : sulla base delle distribuzioni del χ^2 per gli 8 frammenti (vedi Figura 3.7), è stato deciso di porre una soglia al valore 5 che permette la ricostruzione di circa l'80% dei frammenti e al contempo di scartare la quasi totalità degli eventi mal ricostruiti. In Figura 3.8 sono riportate le distribuzioni di ricostruzione di A applicando un taglio $\chi^2 < 5$ mentre i valori medi e i relativi errori sono riportati in Tabella 3.4. Come anticipato, i picchi denotano la totale assenza di eventi mal ricostruiti che popolavano le code delle distribuzioni. La risoluzione che si ottiene è leggermente più precisa rispetto a quella del metodo senza tagli, con un valore inferiore al 4% per i frammenti più pesanti.

3.3. MISURAZIONE DEL NUMERO DI MASSA A DEL FRAMMENTO51

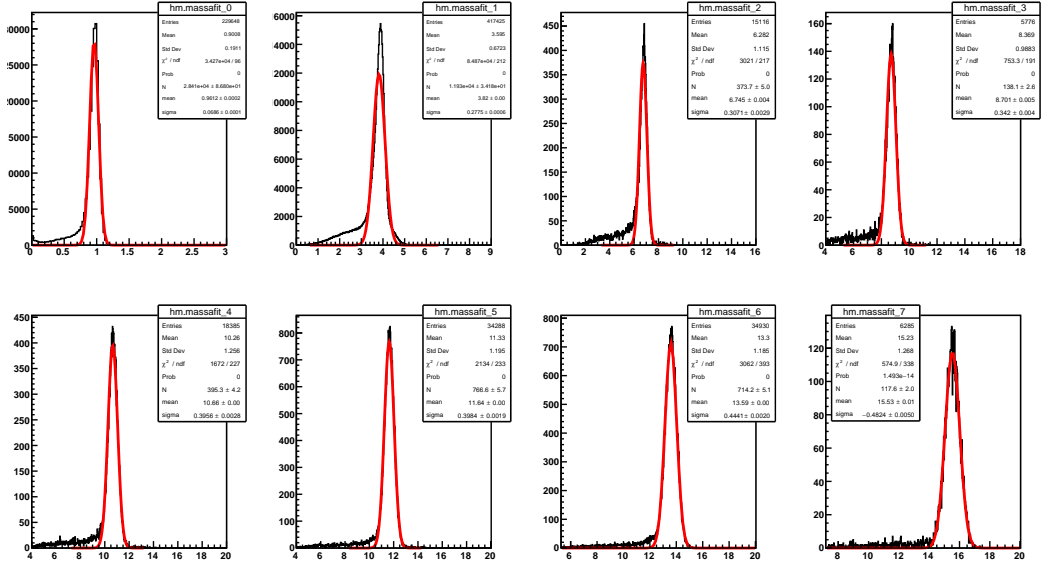


Figura 3.6: Ricostruzione di A con il metodo A_{χ^2}

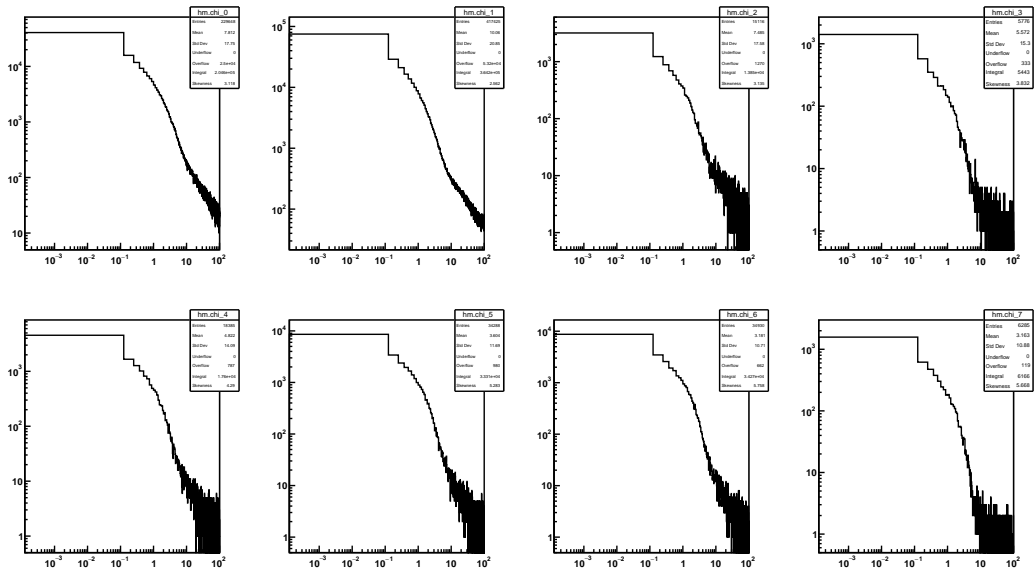
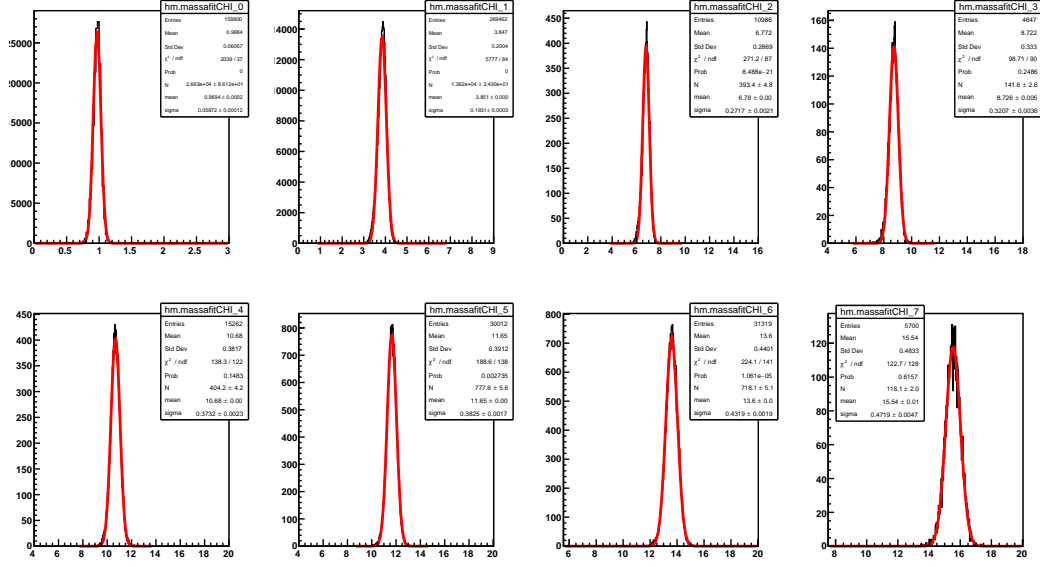


Figura 3.7: Distribuzioni di χ^2 per gli 8 frammenti. Con $0 < \chi^2 < 5$ si considera circa l'80% dei frammenti.

Figura 3.8: Ricostruzione di A con il metodo A_{χ^2} con $\chi^2 < 5$

Frammento	1H	4He	7Li	9Be
A	1	4	7	9
A_{χ^2}	0.97 ± 0.06	3.85 ± 0.19	6.78 ± 0.27	8.73 ± 0.32
Frammento	^{11}B	^{12}C	^{14}N	^{16}O
A	11	12	14	16
A_{χ^2}	10.68 ± 0.37	11.66 ± 0.38	13.60 ± 0.43	15.54 ± 0.47

Tabella 3.4: Valori di A_{χ^2} degli isotopi studiati con $\chi^2 < 5$. L'errore associato al valore medio ricostruito è la σ di un fit gaussiano.

3.3.3 Precisione ottenuta dai diversi metodi

Le prestazioni dei metodi utilizzati nei precedenti paragrafi possono essere ricavate a partire dalla deviazione percentuale del numero di massa stimato A_{mis} rispetto al valore "vero" A_{gen} :

$$deviazione\ percentuale = \frac{A_{mis} - A_{gen}}{A_{mis}} * 100$$

Se la grandezza è ben ricostruita, la distribuzione di questo termine è gaussiana attorno al valore zero, che indica l'assenza di misure sistematicamente diverse da quelle "vere" (come osservabile in Figura 3.9 dove viene riportato il valore medio della deviazione percentuale per A , P , TOF e K), con una σ corrisponde alla risoluzione richiesta. In Figura 3.10 sono riportate le precisioni associate ai metodi A_1 , A_2 , A_3 , A_{χ^2} , $A_{\chi^2_{tagliato}}$. Osservando il grafico, emergono tutte le considerazioni fatte precedentemente sulla precisione dei metodi utilizzati, in particolare si nota che la migliore precisione sulla misura della massa risulta al 3% per i frammenti più pesanti.

Mediante il metodo del fit, oltre alla stima del numero di massa A , si ottengono anche i valori ottimizzati del TOF , dell'impulso P e dell'energia cinetica K . Un procedimento analogo a quello utilizzato per le risoluzioni della massa ci permette di ottenere quelle legate a queste grandezze, che vengono riportate in Figura 3.11. In particolare, il miglioramento di risoluzione tra il metodo di ricostruzione e quello di fit per il TOF è del 15% per 1H e del 18% per ^{16}O , per il momento P del 20% per 1H e del 50% per ^{16}O e per l'energia cinetica K del 2% per 1H e del 4% per ^{16}O .

La risoluzione del numero di massa A è fondamentale per l'identificazione, in quanto all'aumentare di essa, si incrementa la possibilità di distinguere gli isotopi dello stesso elemento. A tal proposito, si è calcolata la distribuzione del numero di massa di tutti gli stati del carbonio C prodotti nelle collisioni studiate al variare della risoluzione (vedi Figura 3.12). Con la migliore risoluzione ottenuta per la stima della massa (circa il 3%), emerge dal grafico che è possibile identificare i diversi isotopi per poi procedere ad un corretto conteggio per la determinazione della sezione d'urto.

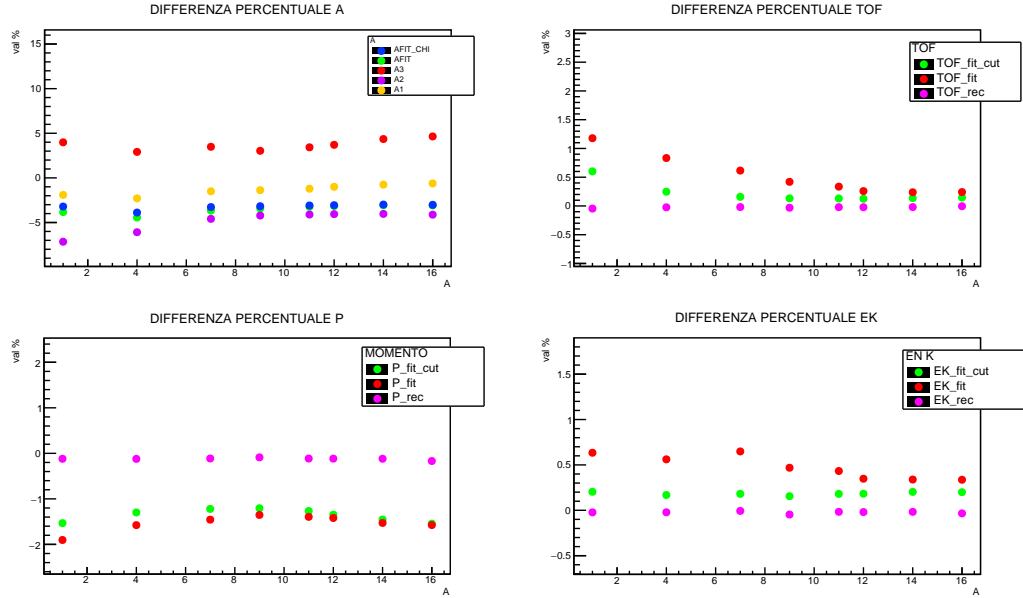


Figura 3.9: Differenza relativa percentuale rispetto al valore generato di A , TOF , p e E_K . Per A , il maggior scostamento si ha con i metodi A_2 e A_3 a causa dei frammenti mal ricostruiti.

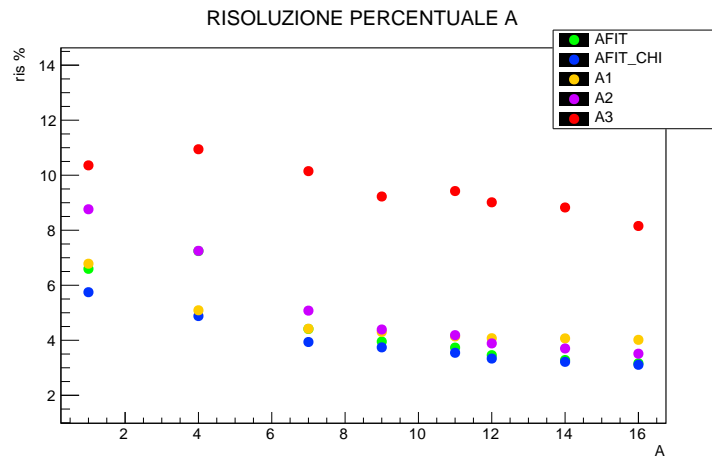


Figura 3.10: Risoluzione percentuale delle masse ottenute con i diversi metodi

3.3. MISURAZIONE DEL NUMERO DI MASSA A DEL FRAMMENTO55

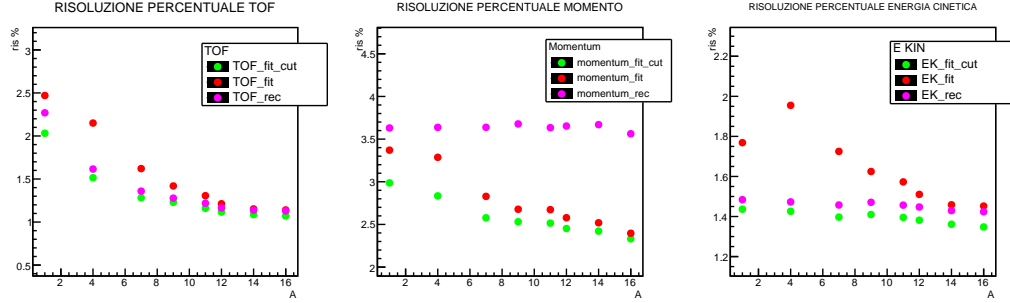


Figura 3.11: Risoluzione percentuale TOF , p e E_K

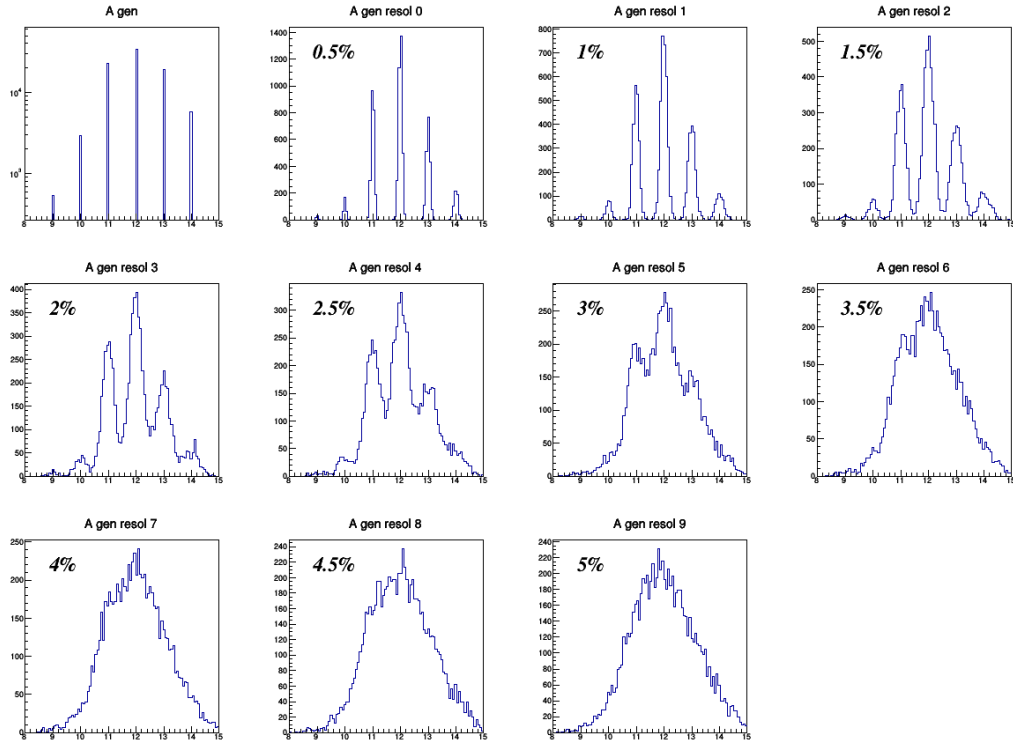


Figura 3.12: Distribuzione del numero di massa A degli isotopi del carbonio C al variare della risoluzione percentuale

Conclusioni

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target) nasce con l'obiettivo di approfondire le conoscenze sulla frammentazione nucleare a seguito dell'interazione tra particelle cariche di un fascio e un bersaglio di cellule tumorali in adroterapia. Quantitativamente ciò consiste nella determinazione delle sezioni d'urto di tutti i frammenti nucleari prodotti a partire dalla loro identificazione, ovvero dalla misura della carica elettrica z e del numero di massa A .

In questa tesi sono stati esaminati diversi metodi di analisi per l'identificazione del frammento, confrontando le prestazioni di ciascuno di essi. I dati utilizzati discendono da una simulazione Monte Carlo di eventi di frammentazione provenienti da un fascio di ossigeno ^{16}O con un'energia di 200 MeV/u contro un bersaglio di C_2H_4 di 2 mm di spessore. La ricostruzione della carica e della massa dei frammenti è avvenuta a partire dalle grandezze fisiche che possono essere ricavate dall'apparato, ovvero il tempo di volo *TOF*, il momento p , l'energia cinetica E_K e l'energia depositata ΔE in un sottile strato di scintillatore. Ogni quantità è stata ricostruita tenendo in considerazione le risoluzioni sperimentali dei vari sottomoduli ottenute in precedenti test effettuati sul fascio. Al fine di valutare le prestazioni dell'apparato, l'analisi si è concentrata sugli isotopi più abbondanti che possono essere creati durante la frammentazione: ^1H , ^4He , ^7Li , ^9Be , ^{11}B , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O .

La ricostruzione della carica dei diversi isotopi, avvenuta mediante l'utilizzo della perdita di energia nell'attraversamento della materia da parte di una particella carica (formula di Bethe-Bloch), presenta una precisione crescente da cui si ottiene una risoluzione all'aumentare del numero atomico: dal 5.8% di ^1H al 1.9% di ^{16}O .

La ricostruzione del numero di massa A è stata effettuata utilizzando metodi diversi, ciascuno dei quali si avvale di una combinazione di due del-

le tre grandezze cinematiche (TOF, p, E_K) misurabili da FOOT, grazie alla "ridondanza" dei suoi sottorivelatori. Al fine di migliorare la precisione, si è utilizzato anche un metodo di minimizzazione di χ^2 , da cui si è ottenuta la miglior stima dei valori di A , TOF , p e E_K . Le prestazioni ottenute sulla determinazione della massa con il metodo del fit sono risultate attorno al 3% per i frammenti pesanti, leggermente migliori rispetto a quelle dei metodi di ricostruzione (attorno al 4%). Un ulteriore vantaggio del metodo di minimizzazione del χ^2 è quello di poter scartare (con un taglio nel valore di χ^2) gli eventi dove l'energia cinetica misurata è sottostimata a causa della produzione di neutroni nell'interazione tra il frammento e i nuclei del calorimetro. Tali neutroni, infatti fuoriescono dal calorimetro stesso rilasciando solo parzialmente la loro energia. Le precisioni ottenute sono sufficienti per distinguere all'interno di ogni elemento i suoi isotopi. In particolare, le prestazioni dell'isotopo più leggero 1H risultano rispettivamente del 6.6% per il metodo A_{χ^2} e del 6.8% per il metodo di ricostruzione A_1 , mentre per l'isotopo più pesante ^{16}O risultano del 4.0% per il metodo di ricostruzione A_1 e del 3.2% per il metodo A_{χ^2} .

In conclusione, dai risultati emerge che è possibile identificare univocamente i frammenti prodotti dalle interazioni nucleari tra un fascio e i nuclei del corpo umano in un trattamento di adroterapia, punto iniziale per la determinazione di misure affidabili di sezione d'urto nucleare e per la definizione dei protocolli di trattamento adroterapico.

Bibliografia

- [1] AIOM, *I numeri del cancro in Italia 2019*. www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/.
- [2] AIRC. www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/numeri-del-cancro.
- [3] P. T. C.-O. Group. <https://www.ptcog.ch/>.
- [4] CNAO. fondazionecnao.it/it/media-room/comunicati-stampa/2016/97-comunicato-stampa-presentazione-dati-clinici-18042016/file.
- [5] DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 12 gennaio 2017, www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/03/18/17A02015/sg.
- [6] F. Amaldi, P. Benedetti, G. Pesole, and P. Plevani, *Biologia molecolare*. CEA, 2011.
- [7] D. J. Brenner, L. Hlatky, P. Hahnfeldt, Y. Huang, and R. Sachs, “The linear-quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationships,” *Radiation research*, vol. 150, no. 1, pp. 83–91, 1998.
- [8] J. Valentin, *The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection*. Elsevier International Commission on Radiological Protection, 2008.
- [9] F. M. Khan and J. P. Gibbons, *Khan’s the physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- [10] S. Braibant, G. Giacomelli, and M. Spurio, *Particelle e interazioni fondamentali: Il mondo delle particelle*. Springer Science & Business Media, 2012.

- [11] H. Bethe and W. Heitler, "On the stopping of fast particles and on the creation of positive electrons," *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, vol. 146, no. 856, pp. 83–112, 1934.
- [12] R. Serber, "Nuclear reactions at high energies," *Physical Review*, vol. 72, no. 11, p. 1114, 1947.
- [13] J. M. Galvin, G. Ezzell, A. Eisbrauch, C. Yu, B. Butler, Y. Xiao, I. Rosen, J. Rosenman, M. Sharpe, L. Xing, *et al.*, "Implementing imrt in clinical practice: a joint document of the american society for therapeutic radiology and oncology and the american association of physicists in medicine," *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, vol. 58, no. 5, pp. 1616–1634, 2004.
- [14] H. Tsujii, H. Tsuji, T. Inada, A. Maruhashi, Y. Hayakawa, Y. Takada, J. Tada, S. Fukumoto, H. Tatuzaki, K. Ohara, *et al.*, "Clinical results of fractionated proton therapy," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 25, no. 1, pp. 49–60, 1993.
- [15] M. Mizumoto, S. Sugahara, H. Nakayama, H. Hashii, A. Nakahara, H. Terashima, T. Okumura, K. Tsuboi, K. Tokuuye, and H. Sakurai, "Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer," *Strahlentherapie und Onkologie*, vol. 186, no. 9, pp. 482–488, 2010.
- [16] M. Mima, Y. Demizu, D. Jin, N. Hashimoto, M. Takagi, K. Terashima, O. Fujii, Y. Niwa, T. Akagi, T. Daimon, *et al.*, "Particle therapy using carbon ions or protons as a definitive therapy for patients with primary sacral chordoma," *The British journal of radiology*, vol. 87, no. 1033, p. 20130512, 2013.
- [17] A. Peeters, J. P. Grutters, M. Pijls-Johannesma, S. Reimoser, D. De Ruysscher, J. L. Severens, M. A. Joore, and P. Lambin, "How costly is particle therapy? cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 95, no. 1, pp. 45–53, 2010.
- [18] M. C. Frese, K. Y. Victor, R. D. Stewart, and D. J. Carlson, "A mechanism-based approach to predict the relative biological effectiveness of protons and carbon ions in radiation therapy," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 83, no. 1, pp. 442–450, 2012.

- [19] H. Paganetti, A. Niemierko, M. Ancukiewicz, L. E. Gerweck, M. Goitein, J. S. Loeffler, and H. D. Suit, “Relative biological effectiveness (rbe) values for proton beam therapy,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 53, no. 2, pp. 407–421, 2002.
- [20] J. Dudouet, D. Juliani, M. Labalme, D. Cussol, J. Angélique, B. Braunn, J. Colin, C. Finck, J. Fontbonne, H. Guérin, *et al.*, “Double-differential fragmentation cross-section measurements of 95 mev/nucleon ^{12}C beams on thin targets for hadron therapy,” *Physical Review C*, vol. 88, no. 2, p. 024606, 2013.
- [21] M. Toppi, Z. Abou-Haidar, C. Agodi, M. Alvarez, T. Aumann, F. Balestra, G. Battistoni, A. Bocci, T. Böhlen, A. Boudard, *et al.*, “Measurement of fragmentation cross sections of ^{12}C ions on a thin gold target with the first apparatus,” *Physical Review C*, vol. 93, no. 6, p. 064601, 2016.
- [22] V. Patera, S. Argiro, D. Barbosa, G. Battistoni, N. Belcari, G. Bruni, M. G. Bisogni, S. Brambilla, N. Camarlinghi, P. Cerello, *et al.*, “The foot (fragmentation of target) experiment,” in *The 26th International Nuclear Physics Conference*, vol. 281, p. 128, SISSA Medialab, 2017.
- [23] J. Dziegielewski, W. Goetz, and J. E. Baulch, “Heavy ions, radioprotectors and genomic instability: implications for human space exploration,” *Radiation and Environmental Biophysics*, vol. 49, pp. 303–316, Aug 2010.
- [24] *Eljen Technology*. eljentechnology.com/products/plastic-scintillators/ej-228-ej-230.
- [25] *Photosensor module H10721-210*. www.hamamatsu.com/jp/en/product/type/H10721-210/index.html.
- [26] Z. Abou-Haidar, C. Agodi, M. Alvarez, M. Anelli, T. Aumann, G. Battistoni, A. Bocci, T. Böhlen, A. Boudard, A. Brunetti, *et al.*, “Performance of upstream interaction region detectors for the first experiment at gsi,” *Journal of Instrumentation*, vol. 7, no. 02, p. P02006, 2012.
- [27] A. Paoloni, M. Anelli, E. Iarocci, V. Patera, L. Piersanti, A. Sarti, and A. Sciubba, “The upstream detectors of the first experiment at gsi,” *Physics Procedia*, vol. 37, pp. 1466–1472, 2012.

- [28] C. Sanelli, "Laboratori nazionali di frascati sids-pubblicazioni studio di fattibilità dei magneti in configurazione " halbach " dello spettrometro dell'esperimento foot," 05 2017.
- [29] *S.I.P. group*. www.iphc.cnrs.fr/PICSEL.html.
- [30] R. Pleskac, Z. Abou-Haidar, C. Agodi, M. Alvarez, T. Aumann, G. Battistoni, A. Bocci, T. Böhlen, A. Boudard, A. Brunetti, *et al.*, "The first experiment at gsi," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 678, pp. 130–138, 2012.
- [31] G. De Lellis, A. Ereditato, and K. Niwa, "Nuclear emulsions," in *Detectors for particles and radiation. Part 1: Principles and methods*, pp. 262–287, Springer, 2011.
- [32] G. D. Lellis, S. Buontempo, F. D. Capua, A. D. Crescenzo, P. Migliozi, Y. Petukhov, C. Pistillo, A. Russo, P. Strolin, V. Tioukov, M. Durante, Y. Furusawa, T. Toshito, N. Yasuda, A. Ariga, and N. Naganawa, "Measurement of the fragmentation of carbon nuclei used in hadron-therapy," *Nuclear Physics A*, vol. 853, no. 1, pp. 124 – 134, 2011.
- [33] G. De Lellis, S. Buontempo, F. Di Capua, A. Marotta, P. Migliozi, Y. Petukhov, C. Pistillo, A. Russo, L. S. Lavina, P. Strolin, *et al.*, "Emulsion cloud chamber technique to measure the fragmentation of a high-energy carbon beam," *Journal of Instrumentation*, vol. 2, no. 06, p. P06004, 2007.
- [34] F. James and M. Roos, "Minuit: a system for function minimization and analysis of the parameter errors and corrections," *Comput. Phys. Commun.*, vol. 10, no. CERN-DD-75-20, pp. 343–367, 1975.

*Ringrazio chi mi ha accompagnato fino a qui, promettendo che ad ogni
traguardo seguirà sempre una nuova partenza.*